



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 20 OCTOBRE 2021

midazolam

MIDAZOLAM ACCORD 1 mg/ml, 5 mg/ml solution injectable

**Extension d'indication
Mise à disposition en ville**

► L'essentiel

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

MIDAZOLAM ACCORD est remboursable en ville uniquement dans cette indication.

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Dans l'indication de la sédation en soins palliatifs

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

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

Il existe deux catégories de pratiques sédatives :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Médicaments utilisés dans les sédations proportionnées

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pratiques sédatives dans les unités de soins palliatifs

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

- Pratiques sédatives dans les services de réanimation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

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

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

Motif de l'examen	Extension d'indication dans la sédation en soins palliatifs (inscription sur les listes sécurité sociale et collectivités).
Indication concernée	<u>Chez l'adulte</u> SEDATION EN SOINS PALLIATIFS : Sédation proportionnée Sédation profonde et continue Il convient de tenir compte des dispositions légales et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée du midazolam en soins palliatifs.
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> - du besoin médical important identifié, partiellement couvert à l'hôpital et non couvert en ville, - du profil connu de l'efficacité et de tolérance du midazolam au regard du recul d'utilisation, - de l'amélioration importante attendue du parcours de soins en fin de vie et des conditions de soins du patient, - de l'amélioration non démontrée mais attendue de la qualité de vie du patient, la Commission de la transparence considère que MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la sédation en soins palliatifs.
ISP	MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Dans l'indication de sédation en soins palliatifs, comprenant la sédation proportionnée et la sédation profonde et continue, MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est un médicament de première intention selon les recommandations de la HAS, pour une utilisation à la fois à l'hôpital et en ville, sous condition du respect des prérequis du parcours de soins recommandé.
Recommandations	Concernant les conditions de prescription du midazolam, il est notamment rappelé que, lorsque le midazolam est indiqué pour une sédation en soins palliatifs, l'administration peut être réalisée en tout lieu de soins, y compris au domicile. Néanmoins, elle nécessite systématiquement l'appui d'une équipe spécialisée en soins palliatifs. L'équipe qui prend en charge le patient doit s'appuyer sur les structures disponibles disposant d'une équipe ayant les compétences en soins palliatifs (notamment les réseaux, les équipes mobiles de soins palliatifs (EMSP) extrahospitalières et/ou d'hospitalisation à domicile (HAD) lorsque le patient est à domicile). En leur absence, elle doit prendre contact avec une équipe spécialisée en soins palliatifs pour avoir un médecin référent, compétent en soins palliatifs, prévenu et joignable pour des conseils pharmacologiques. Un médecin et un(e) infirmier(ère) doivent être joignables 24 h/24, l'infirmier(ère) devant pouvoir se déplacer. La Commission recommande donc que lorsqu'une prescription de midazolam est envisagée dans cette indication, l'équipe soignante soit accompagnée par une équipe de soins palliatifs et de HAD, impliquant la formalisation d'une organisation en réseau de soins adaptée. Si ces conditions ne sont pas réunies, une prise en charge hospitalière doit être privilégiée.
Population cible	La population cible de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) dans la sédation en soins palliatifs est estimée à 370 000 patients.

Motif de l'examen	Mise à disposition en ville dans les autres indications déjà disponibles à l'hôpital
Indications concernées	<p><u>Chez l'adulte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. • ANESTHESIE Prémédication avant l'induction de l'anesthésie, Induction de l'anesthésie, Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgsiques. • SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS. <p><u>Chez l'enfant</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SEDATION VIGILE, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. • ANESTHESIE Prémédication avant l'induction de l'anesthésie. • SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.
SMR	INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale pour une utilisation en ville.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande :

- d'inscription d'extension d'indication de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités dans l'indication « sédation en soins palliatifs : sédation proportionnée et la sédation profonde et continue » ;
- d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les autres indications, à ce jour uniquement inscrites sur la liste des spécialités à l'usage des collectivités.

Les spécialités MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) 1 mg/ml et 5mg/ml ont obtenu l'AMM le 5 décembre 2008 dans la sédation vigile, l'anesthésie et les soins intensifs. Elles sont agréées aux collectivités dans ces indications.

A la demande de l'ANSM et faisant suite à la publication des recommandations de la HAS¹ publiées en 2020, une extension d'indication a été octroyée le 21 juillet 2021 dans l'indication « sédation en soins palliatifs : sédation proportionnée et la sédation profonde et continue »

MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est un générique de la spécialité HYPNOVEL (midazolam), qui a obtenu son AMM en 1986. La spécialité princeps HYPNOVEL (midazolam) n'est plus commercialisée en France, et n'a pas fait la demande pour obtenir cette nouvelle indication.

Les spécialités MIDAZOLAM ACCORD étaient réservées à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence, et disponibles à titre dérogatoire en rétrocession par les pharmacies hospitalières pour le traitement de patients à domicile. Ces spécialités ne sont plus désormais réservées à l'usage hospitalier depuis le 21 juillet 2021.

02 INDICATIONS

Chez l'adulte

- **SEDATION VIGILE**, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- **ANESTHESIE**
Prémédication avant l'induction de l'anesthésie,
Induction de l'anesthésie,
Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques.
- **SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.**
- **SEDATION EN SOINS PALLIATIFS**
Sédation proportionnée
Sédation profonde et continue

Il convient de tenir compte des dispositions légales et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée du midazolam en soins palliatifs.

Chez l'enfant

- **SEDATION VIGILE**, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
- **ANESTHESIE**
Prémédication avant l'induction de l'anesthésie.
- **SEDATION EN UNITE DE SOINS INTENSIFS.**

¹ Guide du parcours de soins disponible sur le site de la HAS : « Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? HAS. Février 2020. [Haute Autorité de Santé - Comment mettre en œuvre une sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès ? \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/guide/guide-du-parcours-de-soins-comment-mettre-en-oeuvre-une-sedation-profonde-et-continue-maintenue-jusqu-au-deces)

03 POSOLOGIE

Le midazolam est un agent sédatif puissant qui nécessite d'être administré lentement et en appliquant la méthode de titration. La titration est fortement recommandée pour obtenir le niveau de sédation recherché en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés. Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, ou l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation, et en pédiatrie, la posologie doit être déterminée avec prudence et les facteurs de risque individuels doivent être pris en compte systématiquement. Les posologies standard sont fournies dans les tableaux ci-dessous à titre indicatif.

Posologie

Posologies standards

Indication	Adultes < 60 ans	Adultes ≥ 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique	Enfants
Sédation vigile	I.V. Dose initiale : 2-2,5 mg Dose de titration : 1 mg Dose totale : 3,5-7,5 mg	I.V. Dose initiale : 0,5-1 mg Dose de titration : 0,5-1 mg Dose totale : < 3,5 mg	I.V. : de 6 mois à 5 ans Dose initiale : 0,05-0,1 mg/kg Dose totale : < 6 mg I.V. : de 6 à 12 ans Dose initiale : 0,025-0,05 mg/kg Dose totale : < 10 mg Voie rectale : > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M. : de 1 à 15 ans 0,05-0,15 mg/kg
Anesthésie prémédication	I.V. 1-2 mg à renouveler I.M. 0,07-0,1 mg/kg	I.V. Dose initiale : 0,5 mg Doses supplémentaires par titration lente si besoin I.M. 0,025-0,05 mg/kg	Voie rectale : > 6 mois 0,3-0,5 mg/kg I.M. : de 1 à 15 ans 0,08-0,2 mg/kg
Anesthésie induction	I.V. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sans prémédication)	I.V. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 sans prémédication)	
Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques	I.V. Doses intermittentes de 0,03-0,1 mg/kg ou perfusion continue de 0,03-0,1 mg/kg/h	I.V. Doses inférieures à celles recommandées pour l'adulte < 60 ans	
Sédation en unité de soins intensifs	I.V. Dose de charge : 0,03-0,3 mg/kg par fractions de 1-2,5 mg Dose d'entretien : 0,03-0,2 mg/kg/h		I.V. : nouveau-nés < 32 semaines d'âge de gestation 0,03 mg/kg/h I.V. : nouveau-nés > 32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois 0,06 mg/kg/h I.V. : > 6 mois Dose de charge : 0,05-0,2 mg/kg Dose d'entretien : 0,06-0,12 mg/kg/h

Posologie en soins palliatifs

INDICATION	Adultes <65 ans	Adultes ≥65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation
<p>•Sédation proportionnée en soins palliatifs</p>	Schéma pour une administration en bolus	
	<p>I.V.</p> <p>Avec titration : 0,5 à 1 mg à renouveler toutes les 2-3 min jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire.</p> <p>Dose d'entretien (en mg/h et si nécessaire): dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration</p> <p>S.C.</p> <p>Dose de charge : 0,05 mg à 0,1 mg/kg à renouveler toutes les 20-30 minutes jusqu'à l'obtention de la profondeur de sédation souhaitée.</p> <p>Dose d'entretien : dose horaire de 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration</p>	<p>I.V</p> <p>Avec titration : 0,5 mg à renouveler. Le délai d'administration entre deux doses est à adapter et peut atteindre 5 min</p> <p>Dose d'entretien (en mg/h et si nécessaire): dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation.</p>
	Schéma pour une administration en continu	
	<p>I.V. – S.C.</p> <p>Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 min. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire</p>	<p>Dose réduite chez le sujet âgé ou fragilisé.</p>
<p>•Sédation profonde et continue en soins palliatifs</p>	Schéma pour une administration en bolus	
	<p>I.V. (ou SC)</p> <p>Dose initiale : 1 mg à renouveler toutes les 2-3 min jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire (score RASS -4 ou -5)</p> <p>Dose d'entretien (mg/h): dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration</p>	<p>I.V.</p> <p>Dose initiale : 0,5 mg à renouveler. Le délai d'administration entre deux doses peut être allongé.</p>

	Schéma pour une administration en continu	
	<p>I.V. Dose de 1 mg/h en cas de besoin la même dose peut être répétée toutes les 30 min jusqu'à l'obtention de la profondeur de la sédation nécessaire (RASS -4 à -5)</p> <p>Dose d'entretien (mg/kg) : dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration.</p>	

Posologie en sédation vigile

Pour la sédation vigile avant une procédure à visée diagnostique ou thérapeutique, le midazolam est administré par voie I.V. La posologie doit être déterminée individuellement, administrée par la méthode de titration et en aucun cas par injection rapide ou en bolus unique.

L'obtention de la sédation peut varier de façon individuelle et dépend de l'état physique du patient et des modalités précises d'administration (vitesse d'administration, dose administrée). Si cela s'avère nécessaire, d'autres doses fractionnées peuvent être administrées en fonction des besoins individuels. L'effet commence environ 2 minutes après l'injection. L'effet maximal est obtenu dans les 5 à 10 minutes environ.

Adultes

L'injection I.V. doit être administrée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes.

Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans, la dose initiale est de 2 à 2,5 mg administrée en 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 1 mg peuvent être données, si nécessaire. En moyenne, les doses utilisées sont comprises entre 3,5 et 7,5 mg. En général une dose totale supérieure à 5 mg n'est pas nécessaire.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose initiale devra être réduite à 0,5 – 1 mg et administrée 5 à 10 minutes avant le début de la procédure. Des doses complémentaires de 0,5 mg à 1 mg peuvent être administrées, si nécessaire. L'effet maximal pouvant être atteint moins rapidement chez ces patients, les doses complémentaires de midazolam devront être titrées très lentement et prudemment. En général, une dose totale supérieure à 3,5 mg n'est pas nécessaire.

Enfants

Administration I.V. : le midazolam doit être administré lentement selon la méthode de titration jusqu'à l'obtention de l'effet clinique recherché. La dose initiale de midazolam doit être administrée en 2 à 3 minutes. Il faut ensuite attendre entre 2 et 5 minutes pour pouvoir pleinement évaluer l'effet sédatif avant de commencer la procédure prévue ou de répéter la dose. Si un niveau de sédation plus important est nécessaire, continuer d'utiliser la méthode de titration avec augmentation croissante de la dose par petits paliers jusqu'à l'obtention du niveau de sédation recherché. Chez les nourrissons et les jeunes enfants de moins de 5 ans, des doses sensiblement plus élevées (mg/kg) que chez les enfants plus âgés et chez les adolescents peuvent être nécessaires.

Enfants de moins de 6 mois : ces enfants sont particulièrement sensibles aux obstructions des voies aériennes et à l'hypoventilation. Pour cette raison, l'utilisation dans la sédation vigile chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée.

Enfants de 6 mois à 5 ans : dose initiale de 0,05 à 0,1 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être nécessaire pour obtenir l'effet recherché, mais la dose totale ne doit pas dépasser 6 mg. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.

Enfants de 6 à 12 ans : dose initiale de 0,025 à 0,05 mg/kg. Une dose totale allant jusqu'à 0,4 mg/kg avec un maximum de 10 mg peut être nécessaire. Aux doses plus élevées une sédation prolongée et un risque d'hypoventilation peuvent être associés.

Enfants entre 12 et 16 ans : la posologie de l'adulte doit être appliquée.

Administration rectale : la dose totale de midazolam utilisée habituellement est comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg. L'administration rectale de la solution en ampoule se fait par l'intermédiaire d'un dispositif plastique fixé à l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

La dose totale doit être administrée en une fois, l'administration répétée par voie rectale devant être évitée.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 mois n'est pas recommandée, les données disponibles dans cette population étant limitées.

Administration I.M. : la dose utilisée est comprise entre 0,05 et 0,15 mg/kg. Une dose totale supérieure à 10 mg n'est habituellement pas nécessaire. Cette voie ne doit être utilisée qu'exceptionnellement. Il est préférable d'utiliser la voie rectale, car l'injection I.M. est douloureuse.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam de concentration supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations plus élevées doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Posologie en anesthésie

PREMEDICATION

La prémédication avec le midazolam administré peu de temps avant une procédure anesthésique permet d'obtenir une sédation (induction de l'endormissement ou somnolence et diminution de l'appréhension) et une diminution de la mémorisation préopératoire. Le midazolam peut également être administré en association avec des anticholinergiques. Dans cette indication, 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, ou de préférence par voie rectale chez les enfants (voir ci-dessous). Après administration de la prémédication, une surveillance étroite et continue du patient est obligatoire, car la sensibilité interindividuelle est variable et des symptômes de surdosage peuvent survenir.

Adultes

Pour obtenir une sédation préopératoire et une diminution de la mémorisation préopératoire, la dose recommandée pour les adultes âgés de moins de 60 ans, ASA I - II, est de 1 – 2 mg I.V. à renouveler si besoin ou de 0,07 à 0,1 mg/kg en injection I.M.

La dose doit être réduite et adaptée individuellement lorsque le midazolam est administré chez des adultes âgés de plus de 60 ans, des adultes en mauvais état général ou des adultes atteints de maladie chronique.

La dose initiale I.V. recommandée est de 0,5 mg et doit être complétée par titration lente si besoin. Une dose de 0,025 à 0,05 mg/kg administrée par voie I.M. est recommandée. La dose de midazolam doit être réduite en cas d'administration concomitante avec un narcotique. La dose usuelle est de 2 à 3 mg.

Enfants

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois :

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandée car les données disponibles dans cette population sont limitées.

Enfants de plus de 6 mois :

Administration par voie rectale : la dose totale de midazolam, est habituellement comprise entre 0,3 et 0,5 mg/kg, elle doit être administrée 15 à 30 minutes avant l'induction de l'anesthésie. L'administration rectale de solution en ampoule est effectuée à l'aide d'un dispositif plastique fixé à

l'extrémité d'une seringue. Si le volume à administrer est trop faible, de l'eau peut être ajoutée jusqu'à un volume total de 10 ml.

Administration par voie I.M. : l'administration par voie I.M. étant douloureuse, cette voie ne doit être utilisée que dans des cas exceptionnels. On doit lui préférer l'administration par voie rectale. Cependant, l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose comprise entre 0,08 et 0,2 mg/kg de midazolam administrée en I.M. ont été démontrées. Chez les enfants entre 1 et 15 ans, des doses proportionnellement plus élevées en fonction du poids corporel que chez l'adulte sont nécessaires.

Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont les concentrations sont supérieures à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

INDUCTION

Adultes

Quand le midazolam est utilisé en induction de l'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques, la réponse individuelle est variable. La dose doit donc être administrée par la méthode de titration en tenant compte de l'âge et de l'état clinique du patient. Lorsque le midazolam est administré avant ou en association avec d'autres agents I.V. ou par inhalation en induction de l'anesthésie, la dose initiale de chaque agent doit être significativement réduite, parfois jusqu'à 25% de moins que la dose initiale usuelle de chaque agent. La méthode de titration permet d'atteindre le niveau d'anesthésie recherché. La dose d'induction de midazolam par voie I.V. doit être administrée lentement par doses fractionnées. Chaque fraction doit être inférieure à 5 mg et injectée en 20 à 30 secondes en laissant 2 minutes entre chaque palier successif.

Chez l'adulte prémédiqué âgé de moins de 60 ans, une dose I.V. de 0,15 à 0,2 mg/kg est normalement suffisante. Chez l'adulte âgé de moins de 60 ans non prémédiqué, la dose peut être supérieure (0,3 à 0,35 mg/kg I.V.). Pour compléter l'induction si nécessaire, des fractions d'environ 25% de la dose initiale utilisée pourront être administrées. L'induction peut aussi être complétée par des agents anesthésiques par inhalation. Dans des cas résistants, une dose totale allant jusqu'à 0,6 mg/kg peut être utilisée pour obtenir l'induction, mais de telles doses peuvent entraîner un retard de réveil.

Chez l'adulte prémédiqué âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, la dose doit être significativement réduite, par exemple à 0,05 – 0,15 mg/kg, administré en I.V. en 20 – 30 secondes permettant un effet au bout de deux minutes.

L'adulte âgé de plus de 60 ans non prémédiqué nécessite habituellement une dose supérieure de midazolam pour l'induction ; une dose initiale de 0,15 à 0,30 mg/kg est recommandée. Le patient non prémédiqué atteint d'une maladie systémique sévère ou autre facteur débilisant, requiert habituellement une dose moindre de midazolam pour l'induction. Une dose initiale de 0,15 à 0,25 mg/kg est habituellement suffisante.

Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésique/analgésiques

Adultes

Le midazolam peut être donné comme agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques en l'administrant soit par petites doses I.V. intermittentes (comprises entre 0,03 et 0,1 mg/kg) soit en perfusion continue (entre 0,03 et 0,1 mg/kg/h) généralement en association avec des analgésiques. La dose et les intervalles entre les doses varient en fonction de la réponse individuelle du patient.

Chez l'adulte âgé de plus de 60 ans, l'adulte en mauvais état général ou l'adulte atteint de maladie chronique, des doses d'entretien plus faibles peuvent être nécessaires.

Sédation en unité de soins intensifs

Le niveau de sédation recherché est atteint par la méthode de titration (doses fractionnées de midazolam), suivie soit par une perfusion continue soit par des injections intermittentes en bolus, en fonction du besoin clinique, de l'état physique, de l'âge et des médicaments associés (voir rubrique 4.5).

Adultes

La dose de charge I.V. de 0,03 à 0,3 mg/kg doit être administrée lentement par fractions. Chaque fraction de 1 à 2,5 mg doit être injectée en 20 à 30 secondes en attendant 2 minutes entre deux injections successives. Chez les patients en hypovolémie, ou en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose de charge devra être réduite ou supprimée.

Lorsque le midazolam est associé à des analgésiques puissants, ces derniers doivent être administrés en premier de façon à ce que l'effet sédatif du midazolam puisse être contrôlé par titration par rapport à la sédation provoquée par les analgésiques.

Dose d'entretien I.V. : les doses peuvent être comprises entre 0,03 et 0,2 mg/kg/h. Chez les patients en hypovolémie, en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose d'entretien devra être réduite. Le niveau de sédation devra être réévalué régulièrement. Lors d'une sédation prolongée, un phénomène d'échappement thérapeutique peut se développer et une augmentation de la dose peut être nécessaire.

Nouveau-nés et enfants jusqu'à 6 mois

Le midazolam doit être administré en perfusion I.V. continue, en commençant par 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation < 32 semaines ou 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min) chez les nouveau-nés avec un âge de gestation > 32 semaines et chez les enfants jusqu'à 6 mois.

Une dose de charge intraveineuse n'est pas recommandée chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants jusqu'à 6 mois ; en conséquence la vitesse de perfusion continue peut être plus rapide pendant les premières heures afin d'atteindre les taux plasmatiques thérapeutiques. Cette vitesse de perfusion doit être prudemment et fréquemment réévaluée, en particulier après les premières 24 heures, de manière à administrer la plus petite dose efficace et à réduire le risque d'accumulation du produit.

Il est nécessaire de surveiller étroitement la fréquence respiratoire et la saturation en oxygène.

Enfants de plus de 6 mois

Chez les enfants intubés ou ventilés, une dose de charge de 0,05 à 0,2 mg/kg en I.V. doit être administrée lentement en au moins 2 à 3 minutes afin d'obtenir l'effet clinique recherché. Le midazolam ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide. La dose de charge est suivie d'une perfusion continue de 0,06 à 0,12 mg/kg/h (1 à 2 µg/kg/min). La vitesse de perfusion peut être augmentée ou diminuée (généralement de 25% de la vitesse initiale ou en cours) si nécessaire, ou des doses supplémentaires de midazolam I.V. peuvent être administrées pour augmenter ou entretenir l'effet recherché.

Lorsque l'on instaure une perfusion avec le midazolam chez des patients dont l'équilibre hémodynamique est instable, la dose de charge habituelle doit être administrée selon la méthode de titration avec des doses fractionnées faibles et le patient doit être surveillé à la recherche d'une instabilité hémodynamique, par exemple une hypotension. Ces patients sont particulièrement sensibles aux effets dépresseurs respiratoires du midazolam et nécessitent une surveillance étroite de la fréquence respiratoire et de la saturation en oxygène.

Chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, il n'est pas recommandé d'utiliser les solutions de midazolam dont la concentration est supérieure à 1 mg/ml. Les concentrations supérieures doivent être diluées pour obtenir une concentration de 1 mg/ml.

Posologie en soins palliatifs chez l'adulte

L'administration se fait autant que possible par voie intraveineuse. Si aucun abord veineux n'est accessible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

Sédation proportionnée

Par voie I.V., une induction par titration intraveineuse directe est souhaitable

Adulte :

Chez l'adulte (<65 ans) :

- Schéma pour une administration en bolus :
 - Dose initiale : 0,5 à 1 mg à renouveler toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire
 - Dose d'entretien (mg/h et si nécessaire) : dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration
- Schéma pour une administration en continu :
 - Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 minutes. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Chez l'adulte ≥ 65 ans ou en cas d'insuffisance d'organe, de dénutrition sévère ou de déshydratation :

- Schéma pour une administration en bolus
 - La dose initiale est de 0,5 mg et le délai d'administration entre deux doses est à adapter et peut atteindre 5 minutes.
- Schéma pour une administration en continu
 - La dose sera réduite chez le sujet âgé ou fragilisé

Schéma pour une administration en bolus par voie S.C. (si voie I.V. impossible) :

- Dose initiale : 0,05 à 0,1 mg/kg à renouveler toutes les 20 à 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire
- Dose d'entretien (mg/h et si nécessaire) : dose horaire à 50% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration

Schéma pour une administration continue par voie S.C. (si voie I.V. impossible) :

- Dose de 0,5 à 1 mg/h avec évaluation toutes les 30 minutes. Une adaptation du débit devra être pratiquée jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Suivi de sédation : des doses de secours de midazolam, en bolus I.V. (toutes les 2 à 3 minutes) ou S.C. (toutes les 20 à 30 minutes) selon la voie d'administration de la sédation, égales à la dose reçue en une heure, sont possible. Ces bolus sont à prescrire de manière anticipée afin qu'ils soient rapidement administrés si nécessaire.

En I.V. comme en S.C., la dose d'entretien devra être réadaptée régulièrement, proportionnellement au besoin de soulagement et au nombre de doses de secours nécessaires.

Dans les situations de détresse nécessitant un soulagement urgent (syndrome d'asphyxie, hémorragie grave par exemple) et après avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives, une dose de charge de midazolam entre 2 et 5 mg peut être administrée en début de titration.

Dans ces situations et également après avis d'un médecin expérimenté dans les pratiques sédatives, une association d'opioïde et de midazolam peut être pratiquée de manière synchrone, en particulier en présence d'une douleur ou d'une détresse respiratoire.

De plus, en cas d'administration veineuse impossible avec un besoin de soulagement urgent, une dose de charge de 2 à 5 mg peut être administrée par voie I.M. plutôt que S.C. afin de diminuer le délai d'action. La dose d'entretien se fera néanmoins par voie S.C.

Sédation profonde et continue

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

La titration est souhaitable et en cas d'administration intraveineuse impossible, la voie sous-cutanée peut être envisagée.

Adulte :

Chez l'adulte (<65 ans) :

- Schéma pour une administration en bolus :

Dose initiale : 1 mg à renouveler toutes les 2-3 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire (Score RASS -4 ou -5)

Dose d'entretien : est nécessaire et débute à une dose horaire de 50 à 100% de la dose cumulée ayant permis la sédation lors de la titration

- Schéma pour une administration en continu :

Dose initiale : 1 mg/h **en cas de besoin** la même dose **peut être répétée** toutes les 30 minutes jusqu'à obtention de la profondeur de sédation nécessaire

Chez l'adulte ≥65ans ou en cas d'insuffisance d'organe :

- La dose initiale est de 0,5 mg et le délai d'administration entre deux doses peut être plus long.

Suivi de sédation : si le patient se réveille, des bolus par voie I.V. de 1 mg en 30 secondes toutes les 2 minutes peuvent être administrés.

Populations particulières

Insuffisants rénaux

Chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, le midazolam peut s'accompagner d'une sédation plus prononcée et plus prolongée pouvant comporter une dépression respiratoire et cardiovasculaire cliniquement significative. Le midazolam doit donc être soigneusement dosé dans cette population de patients et titré afin d'obtenir l'effet souhaité.

Insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique réduit la clairance du midazolam I.V., et par conséquent augmente la demi-vie terminale. L'effet clinique peut donc être plus important et plus prolongé. La dose requise de midazolam peut être réduite, et une surveillance adaptée des signes vitaux doit être effectuée (voir rubrique 4.4).

Enfants

Voir ci-dessus et rubrique 4.4. du RCP.

04 BESOIN MEDICAL

04.1 Extension d'indication relative à la sédation en soins palliatifs.

La fin de vie désigne les derniers moments de vie d'une personne arrivant en phase avancée ou terminale d'une maladie grave et incurable, lui infligeant une souffrance physique ou psychique qui ne peut être apaisée ou qu'elle juge insupportable.

Il existe deux catégories de pratiques sédatives :

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

Les soins palliatifs permettent d'altérer la conscience profondément en utilisant des sédatifs puissants jusqu'au décès qui intervient par des causes naturelles et dans un délai qui ne peut pas être connu à l'avance. Les objectifs des soins palliatifs sont de permettre une sortie de vie digne, l'allègement de la souffrance psychique et le traitement de la douleur, mais aussi l'accompagnement des familles et des proches. Cette démarche palliative globale inclue la sédation profonde et continue jusqu'au décès.

Le développement de l'accès aux soins palliatifs a été encouragé depuis plusieurs années par les autorités françaises au travers notamment de la mise en place de plans nationaux et de lois concernant les droits de patients :

Le Plan national 2015-2018² pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie a défini 4 axes principaux :

- informer le patient, lui permettre d'être au cœur des décisions qui le concernent ;
- former les professionnels, soutenir la recherche et diffuser les connaissances sur les soins palliatifs ;
- développer les prises en charge en proximité : favoriser les soins palliatifs à domicile y compris pour les résidents en établissements sociaux et médico-sociaux ;
- garantir l'accès aux soins palliatifs pour tous : réduction des inégalités d'accès aux soins palliatifs.

La loi Claeys-Leonetti du 2 février 2016 (n°2016-87) a également permis de renforcer et donner la possibilité à un patient de mourir dignement à son domicile en demandant l'accès à la sédation profonde et continue maintenue jusqu'au décès (SPCMD).

Pour améliorer la mise en œuvre des soins palliatifs chez les patients qui doivent en bénéficier, la HAS a publié en 2018² un guide du parcours de soins décrivant les actions à mener pendant l'hospitalisation et au moment de la sortie ; puis, après le retour dans son lieu de vie. Ce document identifie 3 points clés dans la prise en charge des soins palliatifs.

- Ils ne se limitent pas aux soins des derniers jours ou dernières semaines de vie mais peuvent être administrés précocement dans l'évolution d'une maladie grave, en phase avancée, d'évolution fatale, pour améliorer la qualité de vie du patient et celle de ses proches ;
- Ils sont de la responsabilité et des compétences de tous les professionnels de santé et du secteur médico-social ;
- Ils ne sont pas réservés à des unités ni à des équipes dédiées et peuvent être mis en œuvre dans différents lieux de soins et lieux de vie des patients : domicile, établissement médico-social, hôpital.

En janvier 2020, la HAS a publié des recommandations de bonne pratique « Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie »³. Elles précisent les modalités d'utilisation des médicaments pour accompagner les patients en fin de vie par une sédation.

Le midazolam est, selon les recommandations de la HAS, le médicament de première intention pour les soins palliatifs. Cependant, l'accès à ce médicament était jusqu'alors limité par son utilisation à l'hôpital uniquement, et par les difficultés parfois rencontrées par les pharmacies à usage intérieur (PUI) à rétrocéder ce médicament au vu de ses difficultés d'administration. De plus, le maillage géographique des PUI n'est pas toujours optimal et peut donner lieu à des inégalités de prise en charge sur le territoire français.

Le besoin médical est actuellement couvert en milieu hospitalier. Néanmoins, il persiste un besoin médical en ville dans le cadre de la sédation proportionnée et la sédation profonde et continue.

04.2 Dans les autres indications

A l'hôpital, la sédation vigile, l'anesthésie, la sédation en soins intensifs sont prises en charge, et de nombreuses alternatives sont disponibles.

En ville, il n'existe pas de besoin médical pour MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) dans la sédation vigile, l'anesthésie et la sédation en unité de soins intensifs au regard des indications visées et des structures de soins adaptées nécessaires à l'emploi du midazolam.

² Plan national pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/031215_-_plabe56.pdf

³ Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie. HAS. Février 2020. [Haute Autorité de Santé - Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/guide/antalgie-des-douleurs-rebelles-et-pratiques-sedatives-chez-ladulte-prise-en-charge-medicamenteuse-en-situations-palliatives-jusqu-en-fin-de-vie)

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Dans l'indication de la sédation en soins palliatifs

Les comparateurs cliniquement pertinents de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) sont les spécialités à base de midazolam ayant obtenu l'extension d'indication dans la prise en charge des soins palliatifs. La seule autre spécialité ayant cette extension d'indication est MIDAZOLAM MYLAN (midazolam), spécialité en cours d'évaluation par la Commission.

Le médicament princeps HYPNOVEL (midazolam), ainsi que les autres spécialités à base de midazolam n'ont pas cette extension d'indication et ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) sont les spécialités MIDAZOLAM MYLAN (midazolam), solution injectable et rectale, seuls médicaments ayant l'indication dans la sédation en soins palliatifs.

05.2 Dans les autres indications : sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs

Les comparateurs cliniquement pertinents de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) sont les spécialités à base de midazolam ayant obtenu les indications dans la sédation vigile, l'anesthésie et la sédation en unité de soins intensifs.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) dans les indications de sédation vigile, d'anesthésie et de sédation en unité de soins intensifs sont les spécialités à base de midazolam

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'extension d'indication relative aux soins palliatifs a été octroyée à MIDAZOLAM ACCORD sur la base des recommandations de la HAS de 2020. Aucune donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

L'efficacité et la tolérance du midazolam en anesthésie, dans la sédation vigile ou en unité de soins intensifs, sont bien établies par un usage fréquent à l'hôpital depuis de nombreuses années.

Il n'existe à ce jour aucune étude permettant d'étayer le recours aux pratiques sédatives en ville.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans l'indication de la sédation en soins palliatifs

La prise en charge des pratiques sédatives en situations palliatives peut être réalisée en ville et à l'hôpital.

Dans le cas où de trop nombreuses contraintes seraient anticipées ou si la mise en œuvre apparaîtrait compliquée, le patient devra être transféré à l'hôpital.

Les pratiques sédatives en situations palliatives ont fait l'objet de recommandations de la HAS³.

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

Il existe deux catégories de pratiques sédatives :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Médicaments utilisés dans les sédations proportionnées

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

En cas d'efficacité insuffisante, il est recommandé d'envisager rapidement des médicaments sédatifs de deuxième intention. En fonction du médicament sédatif de deuxième intention, le

midazolam sera poursuivi ou progressivement arrêté. Le relais du midazolam par une autre benzodiazépine et l'association de plusieurs benzodiazépines entre elles ne sont pas recommandés. Les neuroleptiques sont les médicaments de deuxième intention, notamment la chlorpromazine en cas de sédation IV et la lévomépromazine, plus sédative, en cas de sédation SC.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pratiques sédatives dans les unités de soins palliatifs

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

- Pratiques sédatives dans les services de réanimation

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

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

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

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

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

Le midazolam est recommandé en première intention, en administration intraveineuse

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

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

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

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

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

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

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

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

8.1.1 Sédation en unité de soins palliatifs

► La fin de vie désigne les derniers moments de vie d'une personne arrivant en phase avancée ou terminale d'une affection/maladie grave et incurable, lui infligeant une souffrance physique ou psychique qui ne peut être apaisée ou qu'elle juge insupportable.

Une sédation proportionnée à l'intensité des symptômes peut permettre au patient de garder une vie relationnelle ; elle peut être transitoire, intermittente, potentiellement réversible. Elle doit être accessible au patient en phase avancée ou terminale pour répondre à une souffrance réfractaire

Un patient peut demander une SPCMD dans les deux situations suivantes :

- s'il présente une souffrance réfractaire aux traitements alors qu'il est atteint d'une affection grave et incurable et que le pronostic vital est engagé à court terme
- si, atteint d'une affection grave et incurable, il décide d'arrêter un traitement et que cette décision engage son pronostic vital à court terme et est susceptible d'entraîner une souffrance insupportable

- ▶ MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du midazolam en soins palliatifs est important.
- ▶ Il existe une autre spécialité à base de midazolam ayant l'indication de sédation en soins palliatifs.
- ▶ Dans l'indication de sédation en soins palliatifs, comprenant la sédation proportionnée et la sédation profonde et continue, MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est un médicament de première intention selon les recommandations de la HAS, pour une utilisation à la fois à l'hôpital et en ville, sous condition du respect des prérequis du parcours de soins recommandé.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'état grave dans lequel sont les patients concernés par l'utilisation de midazolam en fin de vie,
- du besoin médical non couvert dans la sédation en soins palliatifs en ville,
- de la réponse au besoin identifié avec un impact attendu sur la qualité de vie, bien que non démontré, sans détérioration de la morbi-mortalité,
- de l'impact attendu sur le parcours de santé des patients, dont l'organisation en ville doit néanmoins être formalisée avec la mise à disposition du midazolam, MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est important dans la sédation en soins palliatifs.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la sédation en soins palliatifs.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

8.1.2 Sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs

- ▶ Les indications concernent des patients ayant des affections qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▶ MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est un médicament à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables du midazolam dans ces indications est important. L'efficacité et la tolérance du midazolam sont bien établies par un usage fréquent à l'hôpital depuis de nombreuses années.
- ▶ Il existe d'autres spécialités à base de midazolam ayant l'indication en sédation vigile, anesthésie et sédation en unité de soins intensifs.
- ▶ Les indications relatives à l'anesthésie et la sédation en unité de soins intensifs concernent par nature uniquement les structures hospitalières, où le midazolam garde sa place importante dans la prise en charge des patients.

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

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

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'état potentiellement grave dans lequel sont les patients concernés par l'utilisation de midazolam,
- de l'absence de besoin médical identifié en ville,
- de l'impact potentiellement négatif sur le parcours de vie du patient au regard des risques inhérents à l'administration de midazolam en ville,
- de la nécessité d'une surveillance des patients en établissement de soins, en ville, MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est insuffisant, dans la sédation vigile, l'anesthésie et la sédation en unité de soins intensifs, pour une prise en charge en ville par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de sédation vigile, d'anesthésie et de sédation en unité de soins intensifs.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

8.2.1 Dans l'indication de sédation en soins palliatifs

Compte tenu :

- du besoin médical important identifié, partiellement couvert à l'hôpital et non couvert en ville,
- du profil connu de l'efficacité et de tolérance du midazolam au regard du recul d'utilisation,
- de l'amélioration importante attendue du parcours de soins en fin de vie et des conditions de soins du patient,
- de l'amélioration non démontrée mais attendue de la qualité de vie du patient,

la Commission de la transparence considère que MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge de la sédation en soins palliatifs.

8.2.2 Dans l'indication de sédation vigile, d'anesthésie et de sédation en unités de soins palliatifs

Sans objet.

08.3 Population cible

MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) est déjà agréé aux collectivités dans les indications concernant la sédation vigile, l'anesthésie et la sédation en soins intensifs. MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) n'est pas destiné à être utilisé en ville dans ces indications.

La population cible de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) correspond donc à la population susceptible de recevoir ce médicament en ville et à l'hôpital, dans le cadre de la sédation en soins palliatifs.

En 2018, 609 648 personnes sont décédées, soit 9,2 décès pour 1 000 habitants⁴. On estime qu'environ 60 % des situations de fin de vie, soit 365 789 personnes par an, nécessitent un

⁴ Atlas des soins palliatifs et de la fin de vie en France - édition 2020
HAS - Direction de l'Évaluation et de l'Accès à l'Innovation
Avis version définitive

accompagnement palliatif.⁵ Il est estimé que 24 % des personnes sont décédées à leur domicile, 13 % dans les Ehad et 53 % en milieu hospitalier. A titre d'information, le nombre de patients en ville concernés par l'accompagnement palliatif représenterait environ 155 000 patients.

Au total, la population cible de MIDAZOLAM ACCORD (midazolam) dans la sédation en soins palliatifs est estimée à 370 000 patients.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

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

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

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

⁵ Evaluation du plan national 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie – Rapport IGAS

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16/08/2021 Date d'examen : 06/10/2021 Date d'adoption : 20/10/2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Centre National des Soins Palliatifs et de la Fin de Vie)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>MIDAZOLAM ACCORD 1 mg/ml, solution injectable</u> Boîte de 10 ampoules en verre de 5 ml. (CIP : 34009 302 331 7 7) <u>MIDAZOLAM ACCORD 5 mg/ml, solution injectable</u> Boîte de 10 ampoules en verre de 1 ml (CIP : 34009 302 331 8 4) Boîte de 10 ampoules en verre de 10 ml (CIP : 34009 302 332 0 7)
Demandeur	ACCORD HEALTHCARE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 5.12.2008 (procédure nationale) Date des modifications : 21/07/2021 <ul style="list-style-type: none"> - Ajout d'une nouvelle indication thérapeutique « chez l'adulte ; sédation en soins palliatifs - Modification des conditions de prescription et de délivrance, conformément aux dispositions de l'arrêté du 14 juin 2021 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à usage humain composés de midazolam, administrés par voie injectable - Ajout de nouveaux codes CIP permettant la mise à disposition du midazolam en ville
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I. Prescription sur ordonnance sécurisée Prescription limitée à 28 jours. Délivrance fractionnée de 7 jours.
Code ATC	N05CD08

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire