

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Lorazépam

LORAZEPAM XILMAC

4 mg/mL,

solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

- Prémédication
- Anxiété aiguë et agitation
- Adulte et adolescent (> 12 ans)
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement « chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans, comme prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Au regard des données de faible niveau de preuve fournies dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication dans la pratique courante, associée à l'évolution des pratiques et à l'absence de recommandation, et à <i>fortiori</i> concernant la prémédication injectable, LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans la prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.
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.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Sans objet.
Population cible	Sans objet.

Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Avis favorable au remboursement « chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans pour le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale. »


Place dans la stratégie thérapeutique	LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable est une option thérapeutique dans le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données de faible niveau de preuve issues de la littérature ayant évalué l'efficacité du lorazépam dans cette indication, - de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux autres alternatives disponibles, - de l'usage bien établi des benzodiazépines injectables dans cette indication, <p>la Commission considère que LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement des états anxieux aigus et agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale.</p>
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 264 000 patients. Cependant, celle des patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale, est vraisemblablement plus restreinte, mais nous ne disposons pas de données permettant de la préciser.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	<p>La Commission recommande :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une meilleure information du public quant aux risques d'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public, - de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt, - de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses,

-
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur les maladies ou les affections concernées	7
2.1.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	7
2.1.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	8
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.2.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	9
2.2.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	11
2.3 Couverture du besoin médical	13
2.3.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	13
2.3.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	13
3. Synthèse des données	13
3.1 Données disponibles	13
3.2 Synthèse des données d'efficacité	14
3.2.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	14
3.2.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	15
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.1.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	21
5.1.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	21
5.2 Compareurs cliniquement pertinents	21
5.2.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	21
5.2.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	21
5.3 Service Médical Rendu	22

5.3.1	Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	22
5.3.2	Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	23
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.4.1	Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	23
5.4.2	Traitement symptomatiques des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	23
5.5	Population cible	24
5.5.1	Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic	24
5.5.2	Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale	24
5.6	Autres recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC) Présentation concernée*	lorazépam (code ATC : N05BA06) LORAZEPAM XILMAC 4 mg/mL, solution injectable – 10 ampoules de 1 mL (CIP : 34009 550 867 6 5)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRES DELBERT (exploitant)
Indications concernées par l'évaluation	– Indications de l'AMM : « LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans : <ul style="list-style-type: none">• Comme prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic.• Pour le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale. »
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 07/01/2022
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Prescription limitée à 12 semaines
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une benzodiazépine.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none">– Pour l'Europe : pris en charge en Suède, Danemark, Finlande et Royaume-Uni.– Pour les Etats-Unis : pris en charge dans les indications suivantes :<ul style="list-style-type: none">• « chez les patients adultes pour la prémédication préanesthésique, produisant une sédation (sommolence), le soulagement de l'anxiété et une diminution de la capacité de se souvenir des événements liés au jour de la chirurgie »,• « traitement de l'état de mal épileptique ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none">• Date d'examen : 12 juillet 2023.• Date d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur les maladies ou les affections concernées

2.1.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

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*¹ (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)² et on estime qu'environ 25% des patients adultes rapporteraient un score APAIS ≥ 11 en préopératoire³.

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^{Erreur ! Signet non défini.}. 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^{Erreur ! Signet non défini.}.

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 variable³.

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)³.

¹ 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 ≥ 11 signifie que le patient est très anxieux.

² Maranets I., Kain ZN. Preoperative anxiety and intraoperative anesthetic requirements. *Anesth Analg.*1999;89:1346-51.

2.1.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

L'état d'agitation est un trouble du comportement psychomoteur caractérisé par une hyperactivité motrice associée à une perte de contrôle des actes, de la parole et de la pensée. Il peut s'accompagner d'une violence verbale et comportementale avec auto- ou hétéro-agressivité.

Chez l'adulte, l'agitation peut se présenter sous forme contrôlable ou incontrôlable (avec violence ou signes de passage à l'acte violent imminent) permettant ou non l'entretien, le recueil de l'anamnèse et l'examen somatique. Chez l'adolescent, elle exprime le plus souvent une crise familiale ou sociale. Chez la personne âgée, elle est agressive ou non, d'expression verbale et/ou physique.

Il existe trois étiologies³ :

- les causes organiques : hypoxie, hypercapnie, état de choc, hypoglycémie, épilepsie, hémorragie méningée, méningite, méningo-encéphalite, troubles électrolytiques, douleur, hyperthermie, AVC, globe vésical, etc. Les états d'agitation sont caractérisés par une obnubilation et une désorientation temporo-spatiale auxquelles s'ajoute de façon variable un onirisme,
- les causes toxiques : alcool, abus de stupéfiants ou de médicaments, toxiques environnementaux,
- les causes psychiatriques : schizophrénie, bouffée délirante aiguë, accès maniaque, crise d'angoisse, agitation caractérielle, agitation des syndromes dépressifs, syndrome démentiel, état délirant, etc.

La symptomatologie varie selon l'étiologie.

La prise en charge du patient agité doit être immédiate et a pour objectifs de maîtriser rapidement la situation et réaliser un diagnostic étiologique. Elle repose en premier lieu sur une approche relationnelle afin de prévenir l'escalade vers la violence et le passage à l'acte auto- ou hétéro-agressif⁴.

En cas d'échec de la prise en charge relationnelle, la prise en charge pharmacologique de l'agitation est à envisager et doit d'abord être étiologique. Le choix de la classe pharmacothérapeutique est dépendant de l'étiologie. La voie orale est à privilégier avant la voie intra-musculaire ; la voie intra-nasale peut être une option⁴. La dose utilisée est adaptée en fonction de la gravité de l'agitation et des caractéristiques du patient (âge, poids, comorbidités). Il est préférable de n'utiliser qu'une seule molécule afin de limiter les interactions avec les traitements ou stupéfiants pris par le patient⁴. La prise en charge médicamenteuse du patient adulte jeune ou adolescent agité repose sur les benzodiazépines ou les antipsychotiques⁴. La prise en charge du patient âgé agité repose sur les antipsychotiques, avec un possible recours à une benzodiazépine à courte demi-vie si l'anxiété est prédominante⁴.

Le recours exceptionnel à la contention physique peut être envisagé dans les cas d'agitation incontrôlable, après avoir été expliqué au patient⁴. Lors de la mise en place, le recours à une sédation est systématique, afin de permettre la réalisation d'un examen clinique, réduire l'agitation, limiter l'anxiété et sa durée. La forme orale est à privilégier⁴. A noter qu'aucune étude de niveau de preuve élevé ne permet la comparaison de molécules entre elles et en fonction des situations cliniques autres que psychiatriques⁴.

L'anxiété aiguë est un sentiment de nervosité, d'inquiétude ou de malaise en réponse à une menace ou à un stress psychologique. Elle est également présente dans de nombreux troubles psychiatriques, y compris le trouble anxieux généralisé, le trouble panique, et les phobies. Elle combine des

³ SFMU. Recommandation de Bonne Pratique Clinique. Prise en charge du patient adulte à présentation psychiatrique dans les structures d'urgences. 2021.

symptômes psychiques et physiques (essoufflement, vertiges, sueurs, accélération du rythme cardiaque, tremblements, etc).

De par sa symptomatologie (symptômes anxieux ou trouble anxieux caractérisé), elle est l'un des motifs les plus fréquents de consultation aux urgences⁴. Les signes cliniques du tableau anxieux qui conduisent à une consultation en urgence sont le plus souvent du registre de l'anxiété généralisée, du trouble panique, ou du stress post-traumatique que des troubles phobiques ou obsessionnels.

L'objectif du traitement est de réduire les symptômes psychiques et physiques du patient. En première intention, l'approche relationnelle du médecin, avec une présence rassurante, et l'éloignement des facteurs déclenchants sont préconisés. La prescription médicamenteuse de benzodiazépines par voie orale est recommandée si nécessaire.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants disposant d'une AMM dans l'indication de prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic sont listés ci-dessous. Ils sont par conséquent considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication concernée :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans la prémédication

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Voie d'administration Demi-vie (t _{1/2})	Date de l'avis	SMR	ASMR
VALIUM 10 mg/2 mL, solution injectable (diazépam) ATNAHS PHARMA et ses génériques	Anesthésie : – prémédication à l'endoscopie, – induction et potentialisation de l'anesthésie. Urgences neuro-psychiatriques : – traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant, – crise d'angoisse paroxystique, – crise d'agitation, – delirium tremens.	Voies IM et IV t _{1/2} : 32 à 47 heures	07/09/2011 (RI)	Faible Important	Sans objet
TRANXENE 20 mg/2 mL,	Prémédication à certaines explorations fonctionnelles	Voies IM et IV	26/06/2019	Faible	Sans objet

⁴ Guedj-Bourdiau M-J., Calas J-F., de Carvalho J., et al. 8. Episode anxieux aigu. Manuel pratique des urgences psychiatriques. 2018.

lyophilisat et solution pour usage parentéral (clorazépate dipotassique) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Urgences neuro-psychiatriques : – crise d'angoisse paroxystique, – crise d'agitation, – prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique : prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible et traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.	t _{1/2} : NR	(RI)	Important	
Spécialités génériques à base de MIDAZOLAM 1 mg/mL ou 5 mg/mL, solution injectable (midazolam)*	Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale. Anesthésie : – Prémédication avant l'induction de l'anesthésie. – Induction de l'anesthésie. – Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques.	Voies IM et IV t _{1/2} : 1,5 à 2,5 heures	Inscription**	Important	ASMR V par rapport au princeps HYPNOVEL 1 mg/mL ou 5 mg/mL, solution injectable (midazolam).

Dérivé de la pipérazine par voie injectable

HYDROXYZINE RENAUDIN 100 mg/2 mL, solution injectable (hydroxyzine) RENAUDIN	Prémédication à l'anesthésie générale	Voies IM et IV t _{1/2} : 13 à 20 heures	18/06/2003 (Inscription)	Important dans la prémédication, en particulier à certaines explorations fonctionnelles ou radiologiques péni-	Sans objet
--	---------------------------------------	---	--------------------------	--	------------

Dérivé de la pipérazine par voie orale

ATARAX 25 mg, comprimé pelliculé sécable (hydroxyzine) UCB PHARMA et ses génériques	Prémédication à l'anesthésie générale	Voie orale t _{1/2} : 13 à 20 heures	03/05/2017 (RI)	Important	Sans objet
--	---------------------------------------	---	-----------------	-----------	------------

* Les spécialités princeps HYPNOVEL (midazolam) 1 mg/mL et 5 mg/mL, solution injectable ne sont plus commercialisées depuis le 31/12/2012 ; ** : cf site web HAS.

RI : renouvellement d'inscription ; NR : non renseigné ; voie IM : voie intra-musculaire ; voie IV : voie intra-veineuse

A noter que la spécialité LARGACTIL (chlorpromazine) 25 mg/mL, solution injectable en ampoule disposant d'une AMM dans la préparation à l'anesthésie et l'anesthésie potentialisée a obtenu un SMR

insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis de la Commission du 25/01/2017⁵).

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 (bromazépan) et ses génériques, TEMESTA (lorazépan) et ses génériques, XANAX (alprazolam) et ses génériques, SERESTA (oxazépan), HAVLANE (loprazolam).

→ Traitement non-médicamenteux

Sans objet.

2.2.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

2.2.2.1 Agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants disposant d'une AMM sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans l'indication concernée :

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans l'agitation lorsque la voie orale n'est pas disponible

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Voie d'administration Demi-vie (t _{1/2})	Date de l'avis	SMR	ASMR
Benzodiazépines par voie injectable					
Cf paragraphe 2.2.1 ci-dessus.					
Antipsychotiques					
LOXAPAC 50 mg/2 mL, solution injectable en ampoule (loxapine) EISAI SAS	Chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans dans le traitement des états d'agitation, d'agressivité et anxiété associée à des troubles psychotiques ou à certains troubles de la personnalité.	Voie IM t _{1/2} : 8 heures	Sans objet	Sans objet	Sans objet
HALDOL 5 mg/mL, solution injectable en ampoule (halopéridol) JANSSEN-CILAG	Chez l'adulte dans le : – contrôle rapide de l'agitation psychomotrice aiguë sévère associée aux troubles psychotiques ou aux épisodes maniaques du trouble bipolaire de type I lorsqu'un traitement oral n'est pas approprié, – traitement aigu du délire en cas d'échec des traitements non pharmacologiques.	Voie IM t _{1/2} : 21 heures	25/01/2017 (RI)	Important	Sans objet

⁵ Avis de la Commission de la Transparence de LARGACTIL (chlorpromazine) du 25/01/2017. Disponible sur : [LARGACTIL_PIS_RI_Avis2_CT15449 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-matieres/avis/avis2-CT15449) (consulté en ligne le 30/05/2023).

ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable (olanzapine) ELI LILLY	Contrôle rapide de l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes ou chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.	Voie IM $t_{1/2}$: 33,8 heures	28/01/2004 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres traitements médicamenteux des états d'agitation aiguë et des troubles du comportement
ABILIFY 7,5 mg/mL, solution injectable (aripiprazole) OTSUKA PHARMACEUTICAL	Pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients adultes schizophrènes ou présentant un épisode maniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.	Voie IM $t_{1/2}$: 75 heures	20/02/2008 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à HALDOL (halopéridol) injectable dans la prise en charge des états d'agitation et des troubles du comportement chez les patients schizophrènes, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.
LARGACTIL 25 mg/mL, solution injectable en ampoule (chlorpromazine) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).	Voies IM et IV $t_{1/2}$: 30 heures	25/01/2017 (RI)	Important	Sans objet
TERCIAN 50 mg/mL, solution injectable en ampoule (cyamémazine) SANOFI-AVENTIS FRANCE		Voie IM $t_{1/2}$: 10 heures	05/10/2016 (RI)	Important	Sans objet
NOZINAN 25 mg/mL, solution injectable en ampoule (lévomépromazine) SANOFI-AVENTIS FRANCE		Voie IM $t_{1/2}$: entre 15 à 80 heures	22/02/2017 (RI)	Important	Sans objet
TIAPRIDAL 100 mg/2 mL, solution injectable (tiapride) NEURAXPHARM	Chez l'adulte pour le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité, notamment chez les patients présentant des symptômes psychotiques.	Voies IM et IV $t_{1/2}$: 2,9 à 3,6 heures	27/09/2017 (RI)	Modéré	Sans objet

Bien que ne disposant pas d'une AMM dans le traitement des états anxieux aigus et l'agitation lorsque la voie orale n'est pas disponible, les spécialités génériques à base de midazolam sous forme de solution injectable sont recommandées par un consensus d'experts⁶.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.2.2.2 Traitement symptomatique des états aigus anxieux chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

Seules les spécialités TRANXENE (clorazépate dipotassique) 20 mg/2 mL, lyophilisat et solution pour usage parentéral et VALIUM (diazépam) 10 mg/2 mL, solution injectable disposent d'une AMM dans le traitement des crises d'angoisse paroxystiques, ainsi que la spécialité LOXAPAC (loxapine) 50 mg/2 mL, solution injectable en ampoule (cf supra).

2.3 Couverture du besoin médical

2.3.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure et un meilleur profil de tolérance.

2.3.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de thérapeutiques avec une efficacité supérieure et un meilleur profil de tolérance.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable repose sur 3 études bibliographiques réalisées entre 1976 et 2002 portant sur :

- la prémédication : deux études randomisées, en double-aveugle comparant lorazépam intramusculaire *versus* diazépam intra-musculaire en prémédication d'un curetage utérin programmé⁷ ou d'une chirurgie programmée⁸ dont l'objectif était d'évaluer la réduction de l'anxiété chez des patients adultes,
- les états anxieux aigus et l'agitation : une étude⁹ randomisée, en double-aveugle comparant olanzapine *versus* placebo intra-musculaires, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité chez des patients adultes âgés de plus de 55 ans hospitalisés ou résidant en maison de retraite avec une maladie neuro-dégénérative ; les patients étaient également randomisés dans un groupe de traitement sous lorazépam intra-musculaire ; des comparaisons

⁷ Galloon S., Gale G.D., et Lancee W.J. Comparison of lorazepam and diazepam as premedicants. Br J Anaesth.1977;49(12):1265-9.

⁸ Fragen R.J. et Caldwell N. Lorazepam premedication: lack of recall and relief of anxiety. Anesth Analg.1976;55(6):792-6.

⁹ Meehan K.M, Nisivocchia J.R, Feldman P.D. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology. 2002;26(4):494-504.

intergroupes ont été réalisées en tant qu'analyses secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses et de l'inflation du risque alpha associé rendant ces résultats exploratoires ; les résultats concernant le lorazépam sont ainsi présentés à titre descriptif dans le présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

3.2.1.1 Etude comparative versus diazépam en prémédication d'un curetage utérin programmé (administration intra-musculaire)⁸

Il s'agit d'une étude comparative *versus* diazépam intra-musculaire, randomisée, en double-aveugle, monocentrique, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité en termes de réduction de l'anxiété et la tolérance d'une dose de lorazépam administrée par voie intra-musculaire en prémédication chez des femmes adultes saines avec un curetage utérin programmé.

Les patientes ont été randomisées pour recevoir une dose de lorazépam ou de diazépam, administrée par voie intra-musculaire 2 heures avant l'intervention, selon le poids corporel (10 mg de lorazépam ou 5 mg de diazépam pour 70 kg de poids corporel). **A noter que ces doses administrées diffèrent des doses prévues au RCP des deux spécialités respectives, avec une posologie de 0,05 mg/kg à un maximum de 4 mg pour LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) IM et une posologie de 0,1 à 0,2 mg/kg pour le diazépam IM, soit une dose de 7 à 14 mg pour 70 kg de poids corporel.**

Aucun traitement médicamenteux n'était administré la nuit précédant 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.

Le critère d'efficacité évalué était la variation du score d'anxiété 90 minutes après la prémédication, évalué subjectivement par les patientes à l'aide du questionnaire *Multiple Affect Adjective Check List* (MAACL)¹⁰.

Un total de 84 patientes ont été randomisées, dont 43 dans le groupe lorazépam et 41 dans le groupe diazépam.

Les principales caractéristiques des patientes étaient comparables entre les groupes de traitement (âge, poids et durée de la chirurgie).

Avant la prémédication (soit 150 minutes), le score d'anxiété évalué par les patientes à l'aide du questionnaire MAACL était de 9 points pour chacun des deux groupes de traitement.

Résultat sur le critère d'efficacité évalué

La variation moyenne du score d'anxiété MAACL évalué par les patientes avant la prémédication et 60 à 90 minutes après la prémédication a été de -2,9 points dans le groupe lorazépam et de -1,3 point dans le groupe diazépam.

¹⁰ Le questionnaire *Affect Adjective Check List* (MAACL) est un auto-questionnaire évaluant l'humeur des patients, incluant l'anxiété. Il est scoré de 0 (pas d'anxiété) à 21 (anxiété très importante).

3.2.1.2 Etude comparative versus diazépam et placebo en prémédication d'une chirurgie programmée (administration intra-musculaire)¹¹

Il s'agit d'une étude monocentrique, comparative *versus* diazépam et placebo intra-musculaires, randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif était de démontrer l'efficacité en termes de réduction de l'anxiété et la tolérance d'une dose de lorazépam administrée par voie intra-musculaire en prémédication chez des patients adultes avec une chirurgie programmée.

Les patients ont été randomisés pour recevoir une dose de lorazépam 4 mg ou de diazépam 10 mg ou de placebo, administrée par voie intra-musculaire.

L'administration concomitante d'atropine à la dose de 0,4 à 0,6 mg était autorisée (au besoin).

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 réduction de l'anxiété 60 minutes après la prémédication, évaluée subjectivement par les patients à l'aide d'une échelle visuelle analogique¹².

Un total de 95 patients ont été randomisés, dont 32 dans les groupes lorazépam et diazépam et 31 dans le groupe placebo.

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

Les scores d'anxiété évalués avant la prémédication n'étaient pas rapportés.

Résultat sur le critère d'efficacité évalué

Le score d'anxiété médian évalué 60 minutes après la prémédication à l'aide de l'échelle visuelle analogique était de +2 dans le groupe lorazépam, +1 dans le groupe diazépam et 0 dans le groupe placebo. Il a été rapporté :

- une différence entre le groupe lorazépam par rapport au groupe placebo (sans précision des valeurs chiffrées des scores médians),
- une absence de différence entre le groupe lorazépam par rapport au groupe diazépam (sans précision des valeurs chiffrées des scores médians).

Qualité de vie

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

3.2.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale¹³

Il s'agit d'une étude comparative *versus* olanzapine et placebo intra-musculaires, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine par rapport au lorazépam et placebo administrés par voie intra-musculaire chez des adultes âgés de

¹¹ Fragen R.J. et Caldwell N. Lorazepam premedication: lack of recall and relief of anxiety. *Anesth Analg.* 1976;55(6):792-6.

¹² L'échelle visuelle est utilisée par le patient pour évaluer le soulagement de l'anxiété. L'évaluation est réalisée avant et après la prémédication. L'échelle est scorée de -4 (patient plus anxieux) à +4 (patient moins anxieux), en passant par 0 (patient aussi anxieux).

¹³ Meehan K.M, Nisivocchia J.R, Feldman P.D. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology.* 2002;26(4):494-504.

plus de 55 ans hospitalisés ou résidant en maison de retraite avec une maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire ou l'association des deux.

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1:1) pour recevoir une dose d'olanzapine 2,5 mg, d'olanzapine 5,0 mg, de lorazépam 1,0 mg ou un placebo, administrée par voie intra-musculaire. Une deuxième et troisième injections étaient possibles, selon l'évaluation clinique du patient.

La notion d'impossibilité de prise de traitement par voie orale par le patient, correspondant à l'indication AMM de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) n'était pas précisée.

L'administration de benzodiazépines, anticholinergiques et antipsychotiques dans les 4 heures précédant la première injection, de psychostimulants ou reserpine¹⁴ au cours de la semaine précédant l'administration ou de neuroleptiques injectables à effet retard à moins d'une dose intervalle avant le début de l'étude n'était pas autorisée.

Le critère de jugement principal évalué était la variation du score PANSS-EC¹⁵ deux heures après la première injection par rapport à l'inclusion entre le groupe olanzapine 5,0 mg et le groupe placebo.

Aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés dans la publication.

Les comparaisons intergroupes (notamment avec le groupe lorazépam) ont été réalisées en tant qu'analyses secondaires, sans gestion de la multiplicité des analyses et de l'inflation du risque alpha associé rendant ces résultats exploratoires ; les résultats concernant le lorazépam sont ainsi présentés à titre descriptif.

Un total de 331 patients ont été sélectionnés. Parmi eux, 272 (82,2%) ont été randomisés, dont 71 dans le groupe olanzapine 2,5 mg, 66 dans le groupe olanzapine 5,0 mg, 68 dans le groupe lorazépam et 67 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement. L'âge moyen était de 77,6 ans (min-max : 54-97 ans) et la majorité des patients était des femmes (61,0%). A l'inclusion, le score PANSS-EC moyen (ET) était de 19,8 (13,0), le score ACES¹⁶ moyen (ET) de 2,2 (0,7) et le score CMAI¹⁷ moyen (ET) de 7,0 (6,0).

Le pourcentage de patients ayant reçu les différentes injections de traitement a été le suivant :

- 1 injection : 58,8% (40/68) dans le groupe lorazépam *versus* 59,2% (42/71) dans le groupe olanzapine 2,5 mg, 63,6% (42/66) dans le groupe olanzapine 5,0 mg et 41,8% (28/67) dans le groupe placebo,
- 3 injections : 20,6% (14/68) dans le groupe lorazépam *versus* 25,4% (18/71) dans le groupe olanzapine 2,5 mg, 16,7% (11/66) dans le groupe olanzapine 5,0 mg et 46,3% (31/67) dans le groupe placebo ; il est à noter un pourcentage moins important de patients ayant reçu trois injections dans le groupe lorazépam par rapport au groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant reçu 2 injections n'était pas rapporté.

¹⁴ Non commercialisée en France.

¹⁵ Le questionnaire *PANSS-Excited Component* (PANSS-EC) est un questionnaire évaluant l'agitation aiguë et l'agressivité par le praticien. Il est composé de 5 items scoré chacun de 1 (absence) à 7 (extrêmement sévère). Le score total varie de 5 (absence) à 35 (extrêmement sévère).

¹⁶ Le questionnaire *Agitation-Calmness Evaluation Scale* (ACES) repose sur un unique item évaluant l'agitation et la sédation par le praticien. Cet item est scoré de 1 (agitation marquée) à 9 (absence d'éveil).

¹⁷ Le questionnaire *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) est un questionnaire évaluant la fréquence des manifestations de comportements agités chez les personnes âgées avec des troubles cognitifs par le praticien. Il est composé de 29 items scorés chacun de 1 (aucune manifestation) à 7 (plusieurs manifestations au cours d'une heure). Le score total varie de 0 (pas d'agitation) à 203 (agitation extrême).

Résultat sur le critère de jugement principal (olanzapine 5,0 mg versus placebo)

La variation moyenne (ET) du score PANSS-EC deux heures après la première injection par rapport à l'inclusion a été de -8,7 (7,0) points dans le groupe olanzapine 5,0 mg *versus* -5,3 (7,0) points dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -3,4 points.

Résultats sur les critères d'efficacité secondaires exploratoires (lorazépam versus placebo ou olanzapine)

Au total, 2 heures après la première injection, les variations des différents scores d'agitation **entre le groupe lorazépam et le groupe placebo** ont été les suivants :

- Score PANSS-EC : score moyen (ET) total : -8,5 (6,6) *versus* -5,3 (6,9) points, soit une différence moyenne de -3,2 points,
- Score ACES : score moyen (ET) total : 2,2 (1,8) *versus* 1,0 (1,7) point, soit une différence moyenne de 1,2 point,
- Score CMAI : score moyen (ET) total : -4,2 (3,5) *versus* -2,9 (3,4) points, soit une différence moyenne de -1,3 point.

Au total, 2 heures après la première injection, les variations des différents scores d'agitation **entre le groupe lorazépam et les groupes olanzapine 2,5 mg et olanzapine 5,0 mg** ont été les suivants :

- Score PANSS-EC : score moyen (ET) total : -8,5 (6,6) *versus* -7,9 (6,1) et -8,7 (7,0) points, soit une différence moyenne de -0,6 et +0,2 point, respectivement,
- Score ACES : score moyen (ET) total : 2,2 (1,8) *versus* 1,8 (1,6) et 1,9 (1,9) point, soit une différence moyenne de 0,4 et 0,3 point, respectivement,
- Score CMAI : score moyen (ET) total : -4,2 (3,5) *versus* -3,8 (2,9) et -4,0 (3,9) points, soit une différence moyenne de -0,4 et -0,2 point, respectivement,

La réponse clinique, définie par une amélioration $\geq 40\%$ du score PANSS-EC deux heures après la première injection par rapport à l'inclusion, a été de 72,1% (49/68) dans le groupe lorazépam *versus* 62,0% (44/71) dans le groupe olanzapine 2,5 mg, 66,7% (44/66) dans le groupe olanzapine 5,0 mg et 37,3% (25/67) dans le groupe placebo.

Qualité de vie

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

3.3 Profil de tolérance

Le profil de tolérance du lorazépam injectable observé au cours des études cliniques a été similaire au profil connu des benzodiazépines et notamment à celui du lorazépam administré par voie orale avec comme principaux événements indésirables (EI) rapportés : somnolence, vertiges, agitation, amnésie antérograde et accidents. Des réactions au site d'injection relatives à l'administration intra-musculaire ont été observées (gêne locale, érythème). Il n'y a pas eu de troubles cardio-vasculaires ou respiratoires observés, excepté une diminution de l'intervalle QT corrigé (QTc) chez les sujets âgés.

LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) doit être administré par voie intra-veineuse ou intra-musculaire. La spécialité ne doit pas être administrée par voie intra-artérielle, en raison du risque de spasme artériel à l'origine d'une gangrène et pouvant nécessiter une amputation.

En cas d'administration concomitante de dépresseurs du système nerveux central, la dose de lorazépam administrée devra être réduite.

Pour les patients âgés, il est recommandé de réduire la dose initiale d'environ 50% et d'ajuster la posologie selon les besoins et la tolérance en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique pouvant augmenter le risque de chutes, avec des conséquences graves dans cette population.

Pour les patients épileptiques, il existe un risque de dépression respiratoire ou d'obstruction partielle des voies respiratoires. Pour les patients âgés ou gravement malades et pour les patients ayant une rétention pulmonaire limitée, il existe un risque d'apnée et/ou d'insuffisance cardiaque hypoxique. En conséquence, un équipement de réanimation adéquat doit être disponible.

En raison du risque de réduction de la réactivité et de la performance, il est recommandé de garder en observation les patients traités par lorazépam pendant 24 heures après l'administration de la dernière dose. En cas d'intervention de courte durée en ambulatoire, le patient devra être accompagné à sa sortie.

Après un usage répété pendant plusieurs semaines, une perte de l'efficacité de l'effet sédatif et hypnotique des benzodiazépines peut survenir, ainsi qu'une tolérance physique et psychiques aux effets des benzodiazépines. L'arrêt du traitement doit être progressif. La durée de prescription est limitée au maximum à 12 semaines, phase de sevrage comprise.

Il n'existe pas de données permettant d'étayer une utilisation à long terme du lorazépam.

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et de parcours de soin, faute de données.

4. Discussion

La demande d'inscription de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable repose sur 3 études bibliographiques réalisées en 1976 et 2002 portant sur :

- la prémédication avant interventions chirurgicales ou avant procédures de diagnostic : deux études monocentriques randomisées, en double-aveugle comparant lorazépam intra-musculaire *versus* diazépam intra-musculaire en prémédication d'un curetage utérin programmé¹⁸ ou d'une chirurgie programmée¹⁹ dont l'objectif était d'évaluer la réduction de l'anxiété chez des patients adultes.
- les états anxieux aigus et l'agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale : une étude²⁰ multicentrique comparant lorazépam intra-musculaire *versus* olanzapine et placebo intra-musculaires, randomisée, en double-aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'olanzapine par rapport au lorazépam et placebo chez des adultes âgés de plus de 55 ans hospitalisés ou résidant en maison de retraite avec une maladie d'Alzheimer, une démence vasculaire ou l'association des deux.

¹⁸ Galloon S., Gale G.D., et Lancee W.J. Comparison of lorazepam and diazepam as premedicants. Br J Anaesth.1977;49(12):1265-9.

¹⁹ Fragen R.J. et Caldwell N. Lorazepam premedication: lack of recall and relief of anxiety. Anesth Analg.1976;55(6):792-6.

²⁰ Meehan K.M, Nisivoccia J.R, Feldman P.D. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double-blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. Neuropsychopharmacology. 2002;26(4):494-504.

Concernant l'indication de prémédication, aucun critère de jugement principal n'était défini dans chacune des deux publications. De même, aucune hypothèse, ni calcul du nombre de sujets nécessaires n'ont été rapportés. Il a été rapporté :

- au cours de l'étude en prémédication d'un curetage utérin programmé²⁰, une variation moyenne du score d'anxiété MAACL (sur 21 points) évalué par les patientes avant la prémédication et 60 à 90 minutes après la prémédication de - 2,9 points dans le groupe lorazépam et de - 1,3 point dans le groupe diazépam,
- au cours de l'étude en prémédication d'une chirurgie programmée²¹, un score d'anxiété médian évalué 60 minutes après la prémédication à l'aide de l'échelle visuelle analogique de +2 dans le groupe lorazépam, +1 dans le groupe diazépam et 0 dans le groupe placebo, avec :
 - une différence entre le groupe lorazépam par rapport au groupe placebo (sans précision des valeurs chiffrées des scores médians),
 - une absence de différence entre le groupe lorazépam par rapport au groupe diazépam (sans précision des valeurs chiffrées des scores médians).

Concernant les états anxieux aigus et l'agitation, les résultats d'efficacité portant sur le lorazépam ont été rapportés au cours d'analyses secondaires exploratoires. Les variations sur les scores d'agitation deux heures après la première injection ont été les suivantes :

- par rapport au placebo :
 - Score PANSS-EC (sur 35 points) : score moyen total : -8,5 *versus* -5,3, soit une différence moyenne de -3,2 points,
 - Score ACES (sur 9 points) : score moyen total : 2,2 *versus* 1,0, soit une différence moyenne de 1,2 point,
 - Score CMAI (sur 203 points) : score moyen total : -4,2 *versus* -2,9, soit une différence moyenne de -1,3 point.
- par rapport à l'olanzapine 2,5 mg et 5,0 mg :
 - Score PANSS-EC (sur 35 points) : score moyen total : -8,5 points *versus* -7,9 points et -8,7 points, soit une différence moyenne de -0,6 point et +0,2 point, respectivement,
 - Score ACES (sur 9 points) : score moyen total : 2,2 *versus* 1,8 point et 1,9 point, soit une différence moyenne de 0,4 point et 0,3 point, respectivement,
 - Score CMAI (sur 203 points) : score moyen total : -4,2 *versus* -3,8 points et -4,0 points, soit une différence moyenne de -0,4 point et -0,2 point, respectivement,

A noter qu'une étude multicentrique prospective randomisée réalisée chez 1 062 patients a rapporté l'absence d'amélioration du lorazépam *per os* sur un score d'évaluation du vécu de l'anesthésie générale en périopératoire par rapport à la prémédication et au placebo²¹.

Le profil de tolérance du LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4mg/mL, solution injectable observé au cours des études cliniques a été similaire au profil connu des benzodiazépines et notamment au lorazépam administré par voie orale : somnolence, vertiges, agitation, amnésie antérograde, accidents. Des réactions au site d'injection relatives à l'administration intra-musculaire ont été observées (gêne locale, érythème).

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

²¹ Maurice-Szamburski A., Auquier P., Viarre-Oreal V., et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. JAMA. 2015 Mar 3;313(9):916-25.

- Concernant l’indication de prémédication :
 - la faiblesse méthodologique des études fournies (études monocentriques, absence de critère de jugement principal défini, absence d’hypothèse et de calcul du nombre de sujets nécessaires rapportés, dose hors AMM utilisée dans une étude),
 - la voie d’administration sélectionnée (voie intra-musculaire), interrogeant sur la transposabilité des résultats à la pratique usuelle, cette voie n’étant pas recommandée dans la pratique (la voie veineuse étant plus utilisée dans de rares cas),
 - la posologie utilisée, différant de la posologie prévue au RCP et ne correspondant plus à la pratique actuelle,
 - l’évaluation uniquement subjective des critères d’efficacité par le patient pouvant induire un biais dans l’estimation de l’effet réel du traitement,
- Concernant l’indication d’états anxieux aigus et d’agitation :
 - l’objectif principal de l’étude ayant porté sur une comparaison de l’olanzapine 5,0 mg *versus* placebo ; les résultats relatifs au lorazépam ne portent que sur des analyses secondaires exploratoires sans méthode de gestion de l’inflation du risque alpha,
 - les limites de transposabilité, l’étude ayant porté sur une sous-population sélectionnée de patients âgés de plus de 55 ans hospitalisés ou résidant en maison de retraite avec une maladie d’Alzheimer, une démence vasculaire ou l’association des deux, interrogeant sur la généralisation des résultats à la population générale ; par ailleurs aucune précision n’était apportée sur la notion d’impossibilité de prise de médicaments par voie orale par le patient, correspondant à l’AMM de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam),
 - l’absence de données d’efficacité et de tolérance à long terme dans un contexte où la prescription est limitée jusqu’à un maximum de 12 semaines.
- Concernant les deux indications :
 - l’absence de comparaison robuste avec d’autres alternatives médicamenteuses disponibles dans ces indications,
 - l’absence d’étude évaluant une administration intra-veineuse du lorazépam pouvant impacter les résultats cliniques observés par variation des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques,

Compte tenu des données d’efficacité et de tolérance limitées dans les indications de prémédication et d’états anxieux aigus et d’agitation chez l’adulte et l’adolescent de plus de 12 ans, il n’est pas attendu d’impact supplémentaire de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4mg/mL, solution injectable 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.

5. 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 :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

5.1.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

Au regard des données de faible niveau de preuve fournies dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication dans la pratique courante, associée à l'évolution des pratiques et à l'absence de recommandation, et à fortiori concernant la prémédication injectable, LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans la prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

5.1.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable est une option thérapeutique dans le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

5.2.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

Au regard des données de faible niveau de preuve fournies dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication dans la pratique courante, associée à l'évolution des pratiques et à l'absence de recommandation, et à fortiori concernant la prémédication injectable, LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans la prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

5.2.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1.2), les comparateurs cliniquement pertinents dans le traitement des états anxieux aigus et agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.2.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

- La prémédication avant les interventions chirurgicales ou procédures de diagnostic vise à induire une sédation pour calmer l'anxiété ressentie. La prescription de ces molécules doit être raisonnée en fonction des bénéfices attendus et des possibles risques associés.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi au regard des données de faible niveau de preuve fournies.
- Au regard des données de faible niveau de preuve fournies dans un contexte de forte réduction de l'utilisation de la prémédication dans la pratique courante, associée à l'évolution des pratiques et à l'absence de recommandation, et à *fortiori* concernant la prémédication injectable, LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans la prémédication, avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

→ Intérêt de santé publique

Compte-tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié, en raison :
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins faute de données,
- et du risque de survenue de conséquences délétères de ce médicament au regard de celles observées pour la classe des benzodiazépines et apparentés, ayant un impact sur la collectivité,

LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable 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 LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable est 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.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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 aux posologies de l'AMM.

5.3.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

- Les troubles anxieux peuvent évoluer vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie. Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique d'urgence.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable est une option thérapeutique dans le traitement symptomatique des états anxieux aigus et de l'agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans qui, pour une raison quelconque, ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable 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 LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable est important dans le traitement des états anxieux aigus et agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des états anxieux aigus et agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

Sans objet.

5.4.2 Traitement symptomatiques des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

Compte tenu :

- des données de faible niveau de preuve issues de la littérature ayant évalué l'efficacité du lorazépam dans cette indication,
- de l'absence de données comparatives robustes par rapport aux autres alternatives disponibles,
- de l'usage bien établi des benzodiazépines injectables dans cette indication,

la Commission considère que LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement des états anxieux aigus et agitation chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale.

5.5 Population cible

5.5.1 Prémédication avant les interventions chirurgicales ou avant les procédures de diagnostic

Sans objet.

5.5.2 Traitement symptomatique des états anxieux aigus et agitation chez les patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale

La population cible de LORAZEPAM XILMAC (lorazépam) 4 mg/mL, solution injectable correspond aux patients adultes et adolescents de plus de 12 ans avec un état anxieux aigu et une agitation pour lesquels la prise de médicaments par voie orale n'est pas possible.

En 2019, le nombre de passages aux urgences est estimé à 22,0 millions²².

La prévalence de l'agitation au sein des services d'urgence est comprise entre 0,8 et 1,2% de la totalité des passages²³.

Nous ne disposons de données suffisantes pour estimer le nombre de patients atteints d'états anxieux ou d'agitation et ne pouvant recevoir un traitement par voie orale.

La population cible est estimée au maximum à 264 000 patients dans le traitement des états anxieux aigus et agitation. Cependant, celle des patients ne pouvant pas prendre de médicaments par voie orale, est vraisemblablement plus restreinte, mais nous ne disposons pas de données permettant de la préciser.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²² DRESS. La médecine d'urgence. 2022. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2021-07/Fiche%2025%20-%20La%20médecine%20d'urgence.pdf> (consulté en ligne le 25/05/2023).

²³ SFMU. Neuvième conférence de Consensus : « l'agitation en urgence (petit enfant excepté). Disponible sur : https://www.sfm.u.org/upload/consensus/cc_agitation_long.pdf (consulté en ligne le 25/05/2023).

→ **Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament**

La Commission recommande :

- une meilleure information du public quant aux risques d'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses,
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.