



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

BUCCOLAM 2,5 mg, solution buccale

Seringue préremplie de 0,5 ml, B/4 (CIP : 221 084-2)

BUCCOLAM 5 mg, solution buccale

Seringue préremplie de 1 ml, B/4 (CIP : 221 085-9)

BUCCOLAM 7,5 mg, solution buccale

Seringue préremplie de 1,5 ml, B/4 (CIP : 221 086-5)

BUCCOLAM 10 mg, solution buccale

Seringue préremplie de 2 ml, B/4 (CIP : 221 087-1)

VIROPHARMA SAS

Midazolam

Code ATC : N05CD08 (Dérivés des benzodiazépines)

Liste 1

Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint.

Médicament pouvant être administré par tout médecin intervenant en situation d'urgence ou dans le cadre d'une structure d'assistance médicale mobile ou de rapatriement (article R.5121-96 du code de la santé publique)

Prescription sur ordonnance sécurisée par arrêté du 16 avril 2012 (JO du 28 avril 2012)

Date d'AMM (procédure centralisée) : 5 septembre 2011 (AMM spécifique pour un usage pédiatrique)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Midazolam

1.2. Indications

« Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans).

BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/soignants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait.

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation. »

1.3. Posologie

« Posologie

Les doses habituelles sont indiquées ci-dessous :

Nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents : Tranche d'âge	Dose	Couleur de l'étiquette
3 mois à 6 mois en milieu hospitalier	2,5 mg	Jaune
> 6 mois à < 1 an	2,5 mg	Jaune
1 an à < 5 ans	5 mg	Bleue
5 ans à < 10 ans	7,5 mg	Mauve
10 ans à < 18 ans	10 mg	Orange

Les soignants ne doivent administrer qu'une seule dose de midazolam. Si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 10 minutes suivant l'administration de midazolam, un service d'urgences médicales doit être appelé immédiatement et la seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient.

Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable.

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du midazolam chez les enfants âgés de moins de 3 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire ; cependant, BUCCOLAM doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique car l'élimination du midazolam peut être retardée et ses effets prolongés.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique diminue la clairance du midazolam avec pour conséquence un allongement de la demi-vie terminale. Les effets cliniques peuvent donc être plus puissants et prolongés et de ce fait une surveillance étroite des effets cliniques et des signes vitaux est recommandée après l'administration de midazolam chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

BUCCOLAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Mode d'administration

BUCCOLAM est administré par voie buccale. La dose complète de solution doit être administrée lentement dans l'espace entre la gencive et la joue. L'insertion de la seringue dans le larynx ou la trachée doit être évitée pour prévenir une aspiration accidentelle de la solution. Si nécessaire (pour des volumes plus importants et/ou des patients plus petits), la moitié de la dose environ doit être administrée lentement d'un côté de la bouche, puis l'autre moitié de l'autre côté.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

Ne pas fixer une aiguille, une tubulure intraveineuse ou un autre dispositif pour administration parentérale sur la seringue pour administration orale.

BUCCOLAM ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

Avant utilisation, retirer le capuchon de la seringue pour administration orale pour éviter tout risque d'étouffement. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

N	Système nerveux
N05	Psycholéptiques
N05C	Hypnotiques et sédatifs
N05CD	Dérivés de la benzodiazépine
N05CD08	Midazolam

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

BUCCOLAM est la seule spécialité à avoir l'AMM par voie buccale dans la crise convulsive.

Solutions injectables :

Lorazépam - ATIVAN (ATU nominative) - disponible à l'hôpital

Clonazépam - RIVOTRIL (Collectivités) par voie IM ou IV lente

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant (> 12 mois)

Diazépam - VALIUM (SS et Collectivités) par voie IM, IR ou IV lente

- Urgences neuro-psychiatriques :

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant (nourrisson 0,5 mg/kg, enfant 0,2 à 0,3 mg/kg)

- Pédiatrie :

Traitement d'urgence par voie rectale des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant

Injection intrarectale dans le traitement de la crise convulsive du nourrisson et de l'enfant :

La solution injectable est utilisée à la dose de 0,5 mg/kg de poids corporel (soit 0,1 ml de solution/kg), sans dépasser 10 mg. La quantité voulue est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

A titre d'information : le midazolam (HYPNOVEL) par voie IV, IM ou rectale a l'AMM à partir de 6 mois, dans : Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique - Anesthésie - Sédation en unité de soins intensifs

3. PRISE EN CHARGE DU MEDICAMENT EN EUROPE

A la date de l'avis, BUCCOLAM est pris en charge en Grande-Bretagne et en Allemagne.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

Le dossier est bibliographique et comprend cinq études randomisées contrôlées versus traitement actif réalisées chez l'enfant et l'adolescent :

- quatre études *versus* diazépam par voie rectale^{1,2,3,4}
- une étude *versus* diazépam par voie intraveineuse⁵

Ces études sont résumées dans le tableau ci-dessous.

¹ Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 623-626.

² Baysun S, Aydin OF, Atmaca E, Gürer YK. A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005 ;44:771-6.

³ McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-210.

⁴ Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008; 121: e58-64.

⁵ Talukdar B, Chakrabarty B. Efficacy of buccal midazolam compared to intravenous diazepam in controlling convulsions in children: a randomized controlled trial. *Brain Dev.* 2009 ;31:744-9.

Tableau résumé des études cliniques randomisées contrôlées versus traitement actif

Étude	Patients	Méthodologie/Nb de patients (nb de crises convulsives) /Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Résultats de tolérance
Scott 1999 (United Kingdom)	Centre spécialisé Epilepsie sévère Crise convulsive > 5 min (tonico-clonique, myoclonique, tonique, partielle complexe). ATCD de traitement par diazépam intrarectal en urgence Age : 5 à 19 ans 5-9 ans (2,5%), 10-18 ans (97,5%)	R, O, GP, supériorité?*** n= 28 (79) Crises généralisées : 24/40 (MB) et 22/39 (DR) Midazolam buccal : 14 (40) Dose unique : 10mg Diazépam rectal : 14 (39) Dose unique 10mg	Disparition des signes cliniques de la crise convulsive dans les 10 mn suivant l'administration du médicament Délai de réponse	% d'arrêt de la crise convulsive < 10 mn : - MB : 30/40 (75%) - DR : 23/39 (59%) Pas de différence (p = 0,16) Délai médian d'arrêt de la crise : - MB : 6 mn - DR : 8 mn Pas de différence (p = 0,31) [Mann-Whitney, X2]	Incidence des EI non renseignée Saturation O2 minimale enregistrée : 93%
Baysun 2005 (Turquie)	Service des urgences Symptômes convulsifs prolongés quel que soit le type et l'étiologie (tonico-clonique, tonique, partielle simple). Age : 2 mois à 12 ans (moy. 3 à 4 ans), ≤ 6 mois (6 enfants), < 12 mois (30%), 1-4 ans (33%), 5-9 ans (35%), 10-18 ans (2%)	Pseudo-R, O, GP, supériorité?*** n=43 (43) Type de crise le plus fréquent : tonico-clonique généralisée Midazolam buccal : 23 (23) Dose unique : 0,25mg/kg Diazépam rectal : 20 (20) Dose unique : 0,5mg/kg (≤ 5 ans) / 0,3mg/kg (≥ 6 ans)	Disparition des signes cliniques de la crise convulsive dans les 10 mn suivant l'administration du médicament Pourcentage de patients répondeurs dans un délai de 3 mn	% d'arrêt de la crise convulsive < 10 mn : - MB : 18/23 (78%) - DR : 17/20 (85%) Pas de différence (p >0,05) Délai de réponse 3 mn - MB : 12/23 (52%) - DR : 10/20 (50%) [Students t-test, X2]	Incidence des EI non renseignée - MB : 1 cas de toux non paroxystique - DR : 1 cas de bradypnée et saturation à 84%

Étude	Patients	Méthodologie/Nb de patients (nb de crises convulsives) /Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Résultats de tolérance
McIntyre 2005 (United Kingdom)	<p>Service des urgences</p> <p>Crise convulsive aiguë (pas de voie d'abord IV posée)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement d'urgence pré-hospitalier non exclu - crise partielle ou non-convulsive exclue. <p>Age : 7 mois à 15 ans < 12 mois (6%), 1-4 ans (62%), 5-9 ans (23%), 10-18 ans (9%)</p> <p>Durée moyenne de la crise avant instauration du traitement : MB 30 min, DR 41 min</p>	<p>Pseudo-R, O, PG, supériorité</p> <p>n=177 (219), réinclusions, traitement préhospitalier : lorazépam iv (30), paraldehyde rectal (7)</p> <p>Traitement antiépileptique (52%)</p> <p>Midazolam buccal: 92 (109) Diazépam rectal : 85 (110) Doses uniques: 2,5mg (6 à 12 mois), 5mg (1 à 4 ans), 7,5mg (5 à 9 ans), 10mg (10 à 12 ans)</p>	<p>Disparition des signes cliniques de la crise convulsive dans les 10 mn suivant l'administration du médicament, sans dépression respiratoire, sans récurrence dans l'heure</p> <p>Pourcentage de crises convulsives résolues en moins de 10 mn</p> <p>Délai de réponse</p>	<p>% d'arrêt de la crise convulsive < 10 mn, sans dépression respiratoire, sans récurrence dans l'heure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MB : 61 (56%) - DR : 30 (27%) <p>p < 0,001 (régression logistique*)</p> <p>% d'arrêt de la crise convulsive < 10 mn :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MB : 71/109 (65%) - DR : 45/110 (41%) <p>p < 0,001</p> <p>Délai médian d'arrêt de la crise :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MB : 8 min - DR : 15 min <p>p = 0,01</p>	<p>Incidence des EI non renseignée</p> <p>Dépansions respiratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MB : 5 (5%) - DR : 7 (6%) <p>Intubation : MB (2 cas), DR (3 cas)</p>
Mpimbaza 2008 (Uganda)	<p>Service des urgences</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients présentant une crise convulsive lors de son arrivée aux urgences ou ayant eu une crise convulsive de plus de 5 min aux urgences - Pas de traitement par diazépam ou phénobarbital IV dans les 24 heures précédentes - Crise convulsive persistante à l'instauration du traitement. <p>Age : 3 mois à 12 ans (âge médian 18 mois), 3 mois à 5 ans (95%)</p>	<p>R, SA, GP, supériorité</p> <p>n=330 (330) 81,5% crises généralisées 92,5% crises tonico-cloniques</p> <p>Midazolam buccal : 165 (165) Doses uniques : 2,5mg (3 à 11 mois), 5mg (1 à 4 ans), 7,5mg (5 à 9 ans), 10mg (10 à 12 ans).</p> <p>Diazepam rectal : 165 (165) Doses uniques : 2,5mg (3 à 11 mois), 5mg (1 à 4 ans), 7,5mg (5 à 9 ans), 10mg (10 à 12 ans).</p>	<p>Disparition des signes cliniques de la crise convulsive dans les 10 mn suivant l'administration du médicament sans récurrence dans l'heure</p> <p>Pourcentage de crises convulsives résolues en moins de 10 mn</p> <p>Récurrence sur 24 heures</p>	<p>% d'arrêt de la crise convulsive < 10 mn, sans récurrence dans l'heure :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MB : 115/165 (70%) - DR : 94/165 (57%) <p>p = 0,016</p> <p>% d'arrêt de la crise convulsive < 10 mn :</p> <ul style="list-style-type: none"> MB : 125 (76%) DR : 114 (69%) <p>Pas de différence (p = 0,175)</p> <p>Récurrence dans les 24 h après contrôle initial :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MB : 39,1% - DR : 46,3% <p>Pas de différence (p = 0,270) [Mann-Whitney, X2]</p>	<p>Incidence des EI non renseignée</p> <p>MB : Dépression respiratoire 2 (état de mal 1, paludisme 1), aphasie 1, prurit intense possiblement relié 1 (phénobarbital oral associé)</p> <p>DR : Dépression respiratoire 2, (décès paludisme cérébral 1, méningite 1)</p> <p>Décès : MB 8, DR 12 (attribués aux pathologies sous-jacentes</p> <ul style="list-style-type: none"> - paludisme sévère 10, malnutrition 3, septicémie 3, pneumonie 2, méningite 2)

Étude	Patients	Méthodologie/Nb de patients (crises)/Traitements	Critère d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Résultats de tolérance
Talukdar 2009 (Inde)	Service des urgences Episodes convulsifs prolongés d'étiologies variées (tonique, clonique et tonico-clonique partielles ou généralisées) Age : < 12 ans (âge moyen 3,2-3,5 ans), < 12 mois (53%), 2-5 (20%), 6-12 (27%)	R, O, GP, supériorité? ** n=120 (120) Pourcentage de crises généralisées et durée de la crise avant traitement non renseignés Midazolam buccal : 60 (60) Dose unique : 0,2mg/kg Diazépam iv: 60 (60) Dose unique : 0,3mg/kg	Disparition des signes cliniques de la crise convulsive dans les 5 mn suivant l'administration du médicament Délai d'obtention de la résolution des crises	% d'arrêt de la crise convulsive < 5 mn : - MB : 51/60 (85%) - DI : 56/60 (93%) Pas de différence (p = 0,142) <u>Délai moyen d'instauration du traitement (mn) :</u> MB (1,0) vs DI (2,1) <u>Délai entre administration et arrêt des convulsions :</u> MB (1,7) vs DI (1,1) <u>Délai total :</u> MB (2,4) vs DI (3,0) [Students t-test, X2, Fishers exact test]	Dépression CNS, dépression respiratoire, apnée, dysrythmie cardiaque : 0 cas

R : randomisé, O : ouvert, SA : simple aveugle (patient), DA : double-aveugle, GP : groupes parallèles, MB : midazolam buccal, DR : Diazépam intrarectal, DI : diazépam intraveineux, Pseudo-R : Pseudo-randomisation basée sur les jours pairs/impairs du mois (étude Baysun) ou sur les semaines du mois (étude MacIntyre)

*ajustée sur le centre, l'âge, le diagnostic d'épilepsie, la présence de fièvre, l'utilisation d'antiépileptiques, le traitement antérieur et la durée de la crise avant traitement

**Les calculs de puissance de ces études suggèrent que l'objectif était de tester la supériorité d'efficacité du midazolam *versus* le diazépam.

Méthodologie

Les cinq études cliniques contrôlées *versus* traitements actifs ont été exclusivement réalisées dans le cadre de services d'urgence hospitaliers ou de centres spécialisés. Elles ont toutes été réalisées en ouvert à l'exception de l'étude de Mpimbaza, réalisée en simple aveugle. Deux des quatre études comparatives *versus* diazépam rectal (Baysun et McIntyre) comportaient une pseudo-randomisation (cf. tableau).

Les crises convulsives incluses dans ces études étaient de type et de durée variés. Mais la majorité d'entre elles étaient de type tonico-clonique généralisée. Seule l'étude de McIntyre excluait les crises partielles. La durée de la crise avant traitement n'a pas été renseignée dans la plupart des études. Dans l'étude de McIntyre, la durée moyenne de la crise convulsive avant instauration du traitement était précisée : comprise entre 10 et 49 minutes dans le groupe midazolam, entre 10 et 61 minutes dans le groupe diazépam.

Dans l'étude de Baysun et celle de Talukdar les doses uniques de midazolam et de diazépam étaient calculées par kg de poids de l'enfant et variaient de 0,20 à 0,25 mg/kg pour le midazolam buccal, de 0,3 à 0,5 mg/kg pour le diazépam intrarectal. Dans 2 des 5 études (McIntyre et Mpimbaza), les doses administrées de midazolam et de diazépam étaient déterminées en fonction de l'âge de l'enfant : 2,5 mg (3-11 mois), 5 mg (1-4 ans), 7,5 mg (5-9 ans) et 10 mg (>10 ans).

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage d'arrêt de l'activité visible de la crise convulsive dans les 10 minutes dans les études de Scott et de Baysun, sans récurrence dans l'heure qui suit l'administration dans les études de Mpimbaza et de McIntyre. Le pourcentage d'arrêts de la crise convulsive dans les 5 minutes était le critère principal dans l'étude de Talukdar, réalisée *versus* diazépam IV. Seule l'étude de Mpimbaza a prévu l'évaluation du risque de récurrences de crise sur 24 heures.

Résultats (cf. tableau)

▪ Arrêt des crises convulsives :

Le pourcentage d'arrêt des crises convulsives dans les 10 minutes après l'administration du médicament a été comparable entre le midazolam buccal et le diazépam intrarectal dans trois des quatre études comparant midazolam buccal au diazépam intrarectal (75 à 78 % avec le midazolam buccal *versus* 59 à 85 % avec le diazépam intrarectal). Dans l'étude de McIntyre, le pourcentage d'arrêt des crises convulsives dans les 10 minutes était plus élevé dans le groupe midazolam buccal que dans le groupe diazépam intrarectal (65 % avec le midazolam buccal *versus* 41 % avec le diazépam intrarectal).

L'EMA a effectué une méta-analyse évaluant le pourcentage d'arrêt des crises convulsives dans les 10 minutes à partir de ces quatre études. Les résultats de la méta-analyse ont été en faveur du midazolam buccal avec un risque relatif de 1,24 (IC 95 % : 1,11 à 1,39).

Deux études (Mpimbaza, McIntyre) ont évalué le pourcentage d'arrêt des crises convulsives dans les 10 minutes sans récurrence dans l'heure suivante. Dans ces deux études, le midazolam buccal a été supérieur au diazépam intrarectal.

La méthodologie de ces quatre études (en ouvert ou simple aveugle, pseudo-randomisation, dose du diazépam etc) ne permet pas de conclure à la supériorité du midazolam buccal sur le diazépam rectal.

Selon l'EMA, le midazolam buccal peut être considéré comme non-inférieur au diazépam intrarectal dans le traitement des crises aiguës convulsives chez l'enfant.

Une étude a comparé le midazolam buccal au diazépam IV. Le pourcentage d'arrêt des crises convulsives dans les 5 minutes a été comparable entre les deux traitements. Dans cette étude, le contrôle de la crise après l'administration du traitement a été plus rapide avec le diazépam IV qu'avec le midazolam buccal. Cependant, le délai d'instauration du traitement a été plus rapide avec le midazolam buccal du fait de la facilité d'administration.

- Récurrence des crises convulsives dans les 24 heures :

La récurrence des crises convulsives dans les 24 heures après le contrôle initial de la crise n'a été évaluée que dans l'étude de Mpimbaza. Dans cette étude, le pourcentage de récurrence a été comparable entre les deux traitements (39 % des enfants traités par midazolam buccal et 46 % des enfants traités par diazépam rectal).

4.2. Tolérance

3.2.1. Données issues des essais cliniques

Les rapports de tolérance de ces études ont été succincts. L'incidence des événements indésirables n'a pas été renseignée ; l'information sur les événements indésirables survenus au cours de ces études est limitée.

Le midazolam par voie buccale a été administré dans le cadre de crises convulsives prolongées chez 294 enfants au cours de 4 études comparatives *versus* diazépam par voie rectale. Parmi les 16 cas de dépressions respiratoires rapportés dans ces études, 7 sont survenues après administration du midazolam buccale. L'étude de McIntyre rapporte 5 cas sur 109 crises convulsives traitées par le produit. Un prurit intense possiblement relié au traitement a été observé avec le midazolam buccal.

Parmi les enfants traités par midazolam buccal dans le cadre des études cliniques non contrôlées (n=142), trois décès attribués aux complications du paludisme et deux dépressions respiratoires traitées par flumazénil ont été rapportés ; trois dépressions respiratoires et une bradycardie sévère ont été considérées comme non liées au traitement.

3.2.2. Données issues du suivi de pharmacovigilance des spécialités HYPNOVEL et VERSED

Le midazolam est utilisé depuis décembre 1982 en Europe (HYPNOVEL) et décembre 1985 aux Etats-Unis (VERSED). Il peut être administré par voie IV, IM ou rectale chez l'adulte et chez l'enfant dont les nouveau-nés de moins de 32 semaines d'âge de gestation par voie IV. Le médicament administré par voie orale, indiqué chez l'enfant dans la sédation post-opératoire, est commercialisé aux Etats-Unis depuis octobre 1998 (VERSED 2mg/ml, sirop) et en Allemagne depuis janvier 2007 (Midazolam-Ratiopharm). Les posologies autorisées varient en fonction des indications et de l'âge allant jusqu'à 0,12 mg/kg/h par voie IV et 0,2 mg/kg par voie IM chez les patients de 1 à 15 ans, 0,3 à 0,5 mg/kg par voie rectale chez les patients âgés de plus de 6 mois et 0,25 à 1 mg/kg (maximum 20 mg) par voie orale.

L'exposition au midazolam a été estimée à plus de 32 millions de patients pédiatriques traités par voie IV ou IM entre septembre 1982 et avril 1997 et à 874 millions de patients (enfants et adultes) traités par voie parentérale ou orale entre mai 1998 et août 2008 (données Hoffman-La Roche).

Le profil de tolérance du midazolam est connu. Les principaux effets indésirables du produit sont liés à la classe des benzodiazépines et incluent somnolence, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, amnésie antérograde, réactions paradoxales.

Sur les 69 études publiées évaluant l'administration par voie orale du midazolam en prémédication avant anesthésie chez les enfants (2400 patients), 6 cas de dépression respiratoire ou sédation excessive (< 0,2%) ont été rapportés. Dans deux études réalisées par Hoffmann - La Roche Ltd chez 508 patients traités par du midazolam par voie orale, 5 épisodes de dépression respiratoire ont été rapportés (< 1%). Nausées (4%) et vomissements (7%) ont été les événements indésirables les plus fréquemment rapportés.

Concernant le midazolam par voie buccale, le CHMP souligne l'insuffisance ces données disponibles chez l'enfant de 3 à 6 mois et du risque de dépression respiratoire et d'hypoventilation plus élevé chez ces enfants que chez les enfants plus âgés. Au vu des

données de pharmacocinétique, un risque de sous-dosage chez l'enfant âgé de plus de 12 ans (> 40 kgs), aux doses proposées, a été évoqué. Le CHMP a aussi évoqué un risque de mésusage induisant une sédation inutile, par exemple lors de l'utilisation du produit pour limiter une crise convulsive partielle sans trouble de la conscience, possiblement rapidement et spontanément résolutive.

Le Plan de gestion de Risque précise le suivi de pharmacovigilance des effets indésirables suivants : insuffisances respiratoire et cardiaque, amnésie antérograde, réactions paradoxales, nausées/vomissements, prurit, asphyxie par aspiration, irritation buccale, surdosage, sous-dosage chez l'adolescent. L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 mois sera particulièrement suivie.

Compte tenu de la forme pharmaceutique et des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit, les risques potentiels d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors AMM, de surdosage ont été soulignés par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. La Commission recommande la mise en place de mesures additionnelles de gestion et de minimisation du risque, telles que le développement d'un conditionnement sécurisé et d'une formulation incluant un colorant (malgré le goût amer du midazolam), l'enregistrement d'un conditionnement unitaire, la diffusion de documents de minimisation du risque à destination de l'entourage du patient et la mise en place d'enquêtes sur l'utilisation du médicament en pratique.

4.3. Conclusion

L'efficacité du midazolam par voie buccale a été évaluée dans cinq études comparatives publiées.

- Le midazolam par voie buccale a été comparé au diazépam par voie rectale dans le traitement de crises convulsives prolongées au cours de quatre études (294 enfants). Le pourcentage d'arrêt des crises convulsives en moins de 10 minutes a varié entre 65 et 78 % avec le midazolam buccal et entre 41 et 85 % avec le diazépam intrarectal. La fréquence de récurrence des crises convulsives dans les 24 heures évaluée dans une de ces études n'a pas été différente entre le midazolam par voie buccale et le diazépam intrarectal. La méthodologie de ces quatre études (en ouvert ou simple aveugle, pseudo-randomisation, dose du diazépam etc) ne permet pas de conclure à la supériorité du midazolam buccal sur le diazépam rectal. L'EMA a considéré que le midazolam buccal était non-inférieur au diazépam intrarectal dans le traitement des crises aiguës convulsives chez l'enfant.

- Le midazolam par voie buccale a été comparé au diazépam IV dans une étude. Le pourcentage d'arrêt des crises convulsives en moins de 5 minutes a été comparable entre les deux traitements. L'efficacité a été moins rapide avec le midazolam buccal mais le délai d'administration plus court (facilité d'administration) qu'avec le diazépam IV.

Il est à noter qu'aucune de ces études n'a été réalisée en ambulatoire alors que le principal intérêt du midazolam par voie buccale est son utilisation en médecine d'urgence pré-hospitalière.

Le profil de tolérance du midazolam est connu. Les principaux effets indésirables du produit sont ceux des benzodiazépines : somnolence, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire, amnésie antérograde, réactions paradoxales. Sur la base des informations disponibles dans les études, la tolérance du midazolam a été similaire à celle du diazépam notamment en termes de survenue de dépressions respiratoires.

L'insuffisance des données chez l'enfant âgé de 3 à 6 mois, particulièrement exposé à l'obstruction des voies aériennes et à l'hypoventilation ont fait réserver l'utilisation du produit, dans cette tranche d'âge, au milieu hospitalier où le monitoring de la fonction respiratoire et l'équipement d'assistance respiratoire sont accessibles.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. Les crises prolongées peuvent engager le pronostic vital et/ou fonctionnel. Les principaux déterminants de la mortalité et des séquelles neurologiques d'un état de mal épileptique sont l'âge de l'enfant au moment de la survenue de l'état de mal, la cause et la durée de l'état de mal.

Ces spécialités visent à interrompre l'activité convulsive aiguë prolongée.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans le traitement de ces crises convulsives prolongées chez l'enfant épileptique est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités. BUCCOLAM est la seule spécialité administrée par voie buccale ayant l'AMM dans cette indication.

Intérêt de santé publique :

L'épilepsie est une pathologie fréquente et la répétition des crises chez certains patients est susceptible d'induire une altération marquée de leur qualité de vie. Chez l'enfant, les épilepsies s'accompagnent particulièrement de troubles du développement cognitif, de difficultés d'apprentissage et de troubles du comportement avec un retentissement important sur la vie sociale et familiale⁶. Un état de mal épileptique peut également être associé à des séquelles neurologiques, motrices et cognitives ainsi qu'à une surmortalité, plus marquée chez les enfants, et ce d'autant plus élevée que l'âge de début des crises est précoce. Dans son ensemble, l'épilepsie chez l'enfant représente un fardeau de santé publique modéré.

La prévention des limitations fonctionnelles et cognitives et de leurs conséquences chez l'enfant, à laquelle pourrait contribuer BUCCOLAM, constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre des priorités établies (objectif 62 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique). Ce besoin demeure chez l'enfant où les traitements bien tolérés et adaptés à la pédiatrie sont peu nombreux.

Les données disponibles versus diazépam intrarectal ne permettent pas de démontrer un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ni de qualité de vie. De plus, la transposabilité des données des essais cliniques à la pratique n'est pas assurée dans la mesure où aucune des études présentées n'a été conduite en situation ambulatoire.

En pratique réelle, en raison d'une part, d'une plus grande facilité d'emploi versus diazépam intrarectal, permettant son utilisation par des personnels non médicaux, et d'autre part, d'une voie d'administration mieux adaptée au grand enfant et aux patients en fauteuil, le midazolam pourrait permettre une prise en charge plus rapide des crises convulsives aiguës. L'évolution vers un état de mal épileptique pourrait ainsi être évitée. L'impact du traitement sur d'autres critères tels que la qualité de vie des enfants et adolescents ou de leurs parents, le développement cognitif, la scolarité et la vie familiale de l'enfant n'est pas documenté.

Par ailleurs, cette facilité d'utilisation notamment par les parents en situation de stress ou par le personnel en collectivités (crèches, écoles, centres de loisirs,...) pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins si le traitement par BUCCOLAM permettait un moindre recours aux soins d'urgence. Toutefois, aucune donnée ne permet à ce jour de le démontrer.

⁶ El Sabbagh S, Soria C, Escolano S, Bulteau C Dellatolas G. Impact of epilepsy characteristics and behavioral problems on school placement in children. *Epilepsy and behaviour* 2006: 573-578.

Ainsi, BUCCOLAM devrait être en mesure d'apporter une réponse complémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, un intérêt de santé publique faible pourrait être attendu pour BUCCOLAM dans cette indication.

En conséquence, le service médical rendu par ces spécialités est **important**.

5.2. Amélioration du service médical rendu

BUCCOLAM apporte une amélioration du service médical rendu de **niveau IV dans la prise en charge des crises convulsives aiguës prolongées de l'enfant et de l'adolescent** souffrant d'épilepsie compte-tenu de son administration par voie buccale et de sa présentation sous forme de seringues préremplies prêtes à l'emploi.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{7,8,9}

Toute crise convulsive généralisée persistante plus de cinq minutes justifie un traitement rapide. L'état de mal épileptique convulsif est défini, de façon générale, par la persistance d'une crise ou la répétition rapprochée de crises d'épilepsie avec en période intercritique un déficit neurologique ou des troubles de la conscience, sur une période de 30 minutes. La prise en charge d'une crise convulsive de plus de 5 minutes et a fortiori d'un l'état de mal épileptique nécessite, en pré-hospitalier l'intervention d'une équipe médicale d'urgence.

L'enquête étiologique est effectuée parallèlement à la mise en œuvre du traitement et doit être centré sur la recherche des causes (hyperthermie, glycémie, méningite, etc...) appelant un traitement spécifique d'urgence. La prise en charge symptomatique associe un traitement antiépileptique et des mesures générales (prévention des traumatismes, liberté des voies aériennes, oxygénothérapie).

Etant donné leur rapidité d'action et leur efficacité, les benzodiazépines sont considérées comme les antiépileptiques de première intention.

En préhospitalier (domicile, institution), en l'absence d'accès veineux, les benzodiazépines doivent être administrées par voie transmuqueuse : diazépam par voie rectale ou midazolam par voie buccale.

Un service d'urgences médicales sera rapidement appelé par le soignant, possiblement avant ou juste après l'administration du produit en cas de première utilisation, si la crise convulsive n'a pas cessé dans les 5 minutes suivant l'administration ou si l'enfant a des difficultés respiratoires. La seringue vide doit être remise au professionnel de santé afin qu'il soit informé de la dose reçue par le patient.

Une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition de la crise après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable.

En milieu hospitalier ou lors du transport médicalisé, lorsque l'abord veineux est rapidement accessible, l'administration sous surveillance cardiorespiratoire d'une benzodiazépine (clonazépam ou diazépam) par voie intraveineuse lente est recommandée. Une seconde

⁷ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline 20, January 2012.

⁸ Outin H et al. Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. Réanimation 2009 ;18 :4-12.

⁹ Hubert P et al. Prise en charge d'un état de mal épileptique de l'enfant (nouveau-né exclu). Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française. Réanimation 2009 ;18 :92-98.

injection pourra être nécessaire si la crise persiste. Lorsque les benzodiazépines ne parviennent pas à contrôler l'état de mal épileptique, un traitement par un antiépileptique d'action prolongée doit être instauré. La phénytoïne ou son précurseur, la fosfénytoïne (hors AMM chez l'enfant de moins de 5 ans) et le phénobarbital par voie IV sont les traitements recommandés. Un monitoring cardiorespiratoire est alors indispensable.

L'état de mal épileptique qui ne réagit pas à deux antiépileptiques différents est considéré comme réfractaire. Il sera nécessaire de procéder à un transfert vers une unité de soins intensifs pédiatriques.

Place de BUCCOLAM dans la stratégie thérapeutique :

Le midazolam buccal est une alternative au diazépam par voie rectale dans le traitement de la crise convulsive aiguë prolongée de l'enfant et de l'adolescent. Son utilisation par voie buccale est plus appropriée au traitement ambulatoire que celle par voie rectale du diazépam en particulier chez le grand enfant et l'adolescent. En milieu hospitalier ou lors d'un transport médicalisé, l'utilisation de BUCCOLAM peut s'avérer pertinente lorsque l'abord veineux est difficile et retarde l'administration du médicament, notamment chez le nourrisson. La prise en charge de crises qui persistent et a fortiori d'un l'état de mal épileptique nécessite l'administration intraveineuse des médicaments, la surveillance continue des paramètres vitaux et la recherche approfondie de la cause de ces convulsions.

Concernant la prise en charge des enfants en échec au traitement ou lors d'une éventuelle récurrence de la crise, le RCP du produit précise qu'une seconde dose ou une dose répétée en cas de réapparition des crises après une réponse initiale ne doit pas être administrée sans avis médical préalable.

L'insuffisance des données chez l'enfant âgé de 3 à 6 mois, particulièrement exposé à l'obstruction des voies aériennes et à l'hypoventilation ont fait réserver l'utilisation du produit, dans cette tranche d'âge, au milieu hospitalier où le monitoring de la fonction respiratoire et l'équipement d'assistance respiratoire sont accessibles.

5.4. Population cible

Le libellé d'indication de BUCCOLAM précise que la spécialité ne doit être utilisée chez le nourrisson, jeune enfant, enfant ou adolescent que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait. Ces enfants sont alors susceptibles de pouvoir bénéficier d'un traitement par une benzodiazépine par voie iv, rectale ou buccale, en urgence, pour éviter les complications d'une crise convulsive aiguë prolongée.

La prévalence de l'épilepsie rapportée en population pédiatrique montre une grande variation, avec un taux moyen de prévalence rapporté entre 3,6 et 6,8 pour 1 000 enfants¹⁰. Dans l'étude épidémiologique de Picot, réalisée en France dans une population âgée de plus de 15 ans, on observe une prévalence de 3,8 pour 1 000 dans la tranche d'âge des 16-19 ans¹¹.

Si l'on estime entre 3,6 et 6,8 pour 1 000 la prévalence de l'épilepsie chez l'enfant en France, le nombre d'enfants âgés de 3 mois à 17 ans susceptibles de recevoir BUCCOLAM, serait compris entre 52 000 et 98 000¹².

5.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (chez l'enfant âgé de plus de 6 mois) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des

¹⁰ Jallon P et al. Epidémiologie des épilepsies de l'enfant. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. Volume 4, 10-5, Hors série 1, Mars - Avril 2001, Epilepsies de l'enfant.

¹¹ Picot MC et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008; 49(7):1230-38.

¹² Population d'âge compris entre 0 et 17 ans au 01/01/2012 : 14 457 187 (source : www.insee.fr)

collectivités et divers services publics (chez l'enfant de plus de 3 mois) des spécialités BUCCOLAM 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg, solutions buccales dans le traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans).

L'avis de la Commission à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois est sans objet dans la mesure où le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

5.5.1 Conditionnements

Un conditionnement sécurisé et la réduction du nombre de seringues dans la boîte ont été recommandés par la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. Une information destinée au patient et/ou au soignant devrait accompagner chacune des seringues fournies dans le conditionnement secondaire.

5.5.2 Taux de remboursement : 65%.