

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## **Conclusions scientifiques**

Le midazolam est une benzodiazépine qui exerce ses effets antiépileptiques en inhibant la propagation de l'activité des crises. Le produit actuel concerne une formulation intranasale (IN) de midazolam, pour laquelle une autorisation est demandée par le biais d'une demande hybride au titre de l'article 10, paragraphe 3, avec Dormicum 5 mg/ml solution injectable (Cheplapharm Arzneimittel GmbH) en tant que médicament de référence. Les indications proposées sont celles du médicament de référence (sédation consciente et prémédication) associées à une indication supplémentaire, à savoir «le traitement des crises convulsives prolongées, aiguës, à la fois chez les adultes et les enfants âgés d'au moins 2 ans», qui fait l'objet de la présente saisine.

Pour une indication similaire, le midazolam est actuellement approuvé en tant que formulation intrabuccale (IB), tant centralisée (Buccolam, EMEA/H/C/002267) que décentralisée [Epistatus, (SE/H/1958/001), approuvée au Royaume-Uni (IN), en Allemagne, en Hongrie et en Suède] pour une utilisation chez les patients pédiatriques et adolescents. L'utilisation du midazolam, y compris par les voies d'administration buccale et intranasale, pour arrêter des crises prolongées, est considérée comme bien établie et intégrée aux lignes directrices relatives au traitement de l'épilepsie dans toute l'Europe.

Quatre questions ont été soulevées dans le cadre de la procédure de saisine déclenchée par la Suède, qui portaient sur: 1) une justification supplémentaire du lien pharmacocinétique entre le midazolam intranasal et les données d'efficacité et de sécurité de Buccolam, en raison de différences entre les profils d'exposition, 2) une justification supplémentaire de l'indication chez l'adulte, car celle-ci ne pouvait pas se fonder sur des comparaisons pharmacocinétiques avec l'administration intrabuccale, cette dernière n'étant pas approuvée chez l'adulte en raison de l'incidence du poids corporel, 3) une justification de la nécessité estimée de ne pas ajuster la dose pour les sujets âgés, et 4) la posologie proposée fondée sur la nécessité d'obtenir un avis médical avant une deuxième administration de dose doit être justifiée.

## **Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP**

L'argumentation avancée par le demandeur pour étayer le pont pharmacocinétique entre Buccolam et le midazolam intranasal est considérée comme suffisante pour les raisons suivantes: Bien que les profils pharmacocinétiques de ces formulations ne soient pas totalement identiques, la C<sub>max</sub> supérieure, atteinte plus rapidement, du midazolam intranasal n'est pas considérée comme un risque pour la sécurité. La C<sub>max</sub> du midazolam intranasal est inférieure à la C<sub>max</sub> de deux doses de midazolam buccal (conformément au RCP de Buccolam/Epistatus); par conséquent, le risque de dépression respiratoire n'est pas différent de celui du midazolam buccal. La perte de perméabilité des voies respiratoires n'est pas considérée comme un problème lié au midazolam lui-même, mais plutôt comme une conséquence des crises prolongées si le patient n'est pas traité. À cet égard, une C<sub>max</sub> atteinte plus tôt pourrait être considérée comme un avantage possible sur l'administration par voie buccale, car elle entraîne un arrêt plus rapide des crises d'épilepsie.

Comme indiqué précédemment, Buccolam et Epistatus sont autorisés uniquement pour les patients pédiatriques et adolescents. Le demandeur a discuté des simulations visant à étayer la posologie chez l'adulte, accompagnées de littérature scientifique. D'après ces données, l'utilisation du midazolam chez l'adulte, y compris chez des sujets plus lourds, n'est pas considérée comme un problème. En outre, l'utilisation du midazolam intranasal est corroborée par toutes les lignes directrices européennes relatives au traitement. Dans ces lignes directrices, les recommandations posologiques pour les adultes sont les mêmes que pour les adolescents, et étant donné que l'exposition au midazolam intranasal est similaire pour ces deux groupes d'âge, la posologie proposée peut être considérée comme justifiée.

Pour l'indication de sédation, une réduction de la dose est recommandée dans le cas des sujets âgés. Sur la base des simulations fournies par le demandeur, il semble qu'il n'y ait pas de surexposition après l'administration intranasale par rapport à l'administration par voie buccale chez les sujets âgés, cependant, en raison du risque potentiellement accru de difficultés respiratoires, un ajustement de la dose à 3,75 mg a été estimée pertinente pour réduire ce risque tout en maintenant l'efficacité du traitement. En cas de traitement (ambulatoire) aigu des crises prolongées, le rapport bénéfice/risque doit être évalué différemment qu'il ne l'est dans un cadre médical de routine. Le bénéfice de l'arrêt des crises dans cette situation d'urgence médicale, qui empêche un éventuel passage à un état de mal épileptique suivi de lésions neuronales ultérieures, l'emporte sur le risque potentiel en matière de sécurité. Aucune distinction n'a été faite, dans les directives nationales de traitement, en termes de recommandations posologiques en ce qui concerne la population de cette tranche d'âge. En outre, les mêmes risques en matière de sécurité ont également été acceptés pour d'autres benzodiazépines utilisées dans le même contexte, telles que le midazolam par voie intramusculaire ou le diazépam par voie rectale.

Dans le RCP faisant partie de la procédure du CMDh, il a été initialement recommandé d'obtenir un avis médical avant d'administrer la deuxième dose de midazolam intranasal dans le cas où les crises ne s'arrêteraient pas après la dose initiale. Au vu des données disponibles quant à l'évolution des difficultés respiratoires, la nécessité de consulter un médecin avant l'administration d'une seconde dose s'est trouvée renforcée, et il a été précisé que les groupes de patients particulièrement vulnérables exposés à un risque de difficultés respiratoires (jeunes enfants, patients présentant une insuffisance respiratoire et patients âgés) ne doivent recevoir une seconde dose qu'en présence d'un professionnel de santé.

Dans l'ensemble, l'efficacité et la sécurité du midazolam intranasal dans l'arrêt des crises prolongées, tant chez l'adulte que chez les patients pédiatriques, ont été suffisamment étayées par le demandeur. Dans un cadre ambulatoire d'urgence, le midazolam doit être administré dès que possible, car des crises prolongées pourraient entraîner un état de mal épileptique et des lésions (neuronales) ultérieures. La voie intranasale constitue une voie facile d'administration par le personnel soignant, les risques restant quant à eux comparables à ceux d'autres produits à base de midazolam. L'utilisation du midazolam intranasal est en outre largement acceptée dans le traitement de l'épilepsie, comme l'indiquent plusieurs lignes directrices européennes en la matière. Par conséquent, dans ce contexte d'urgence, les bénéfices du midazolam intranasal sont supérieurs à tout risque potentiel associé à l'utilisation du produit, et ce chez tous les groupes d'âge mentionnés dans l'indication, lorsqu'il est utilisé conformément aux informations sur le produit.

## Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Il a examiné la totalité des données soumises par le demandeur en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le comité a estimé que les données actuellement disponibles, y compris les données pharmacocinétiques et issues de la littérature, relatives à l'utilisation du midazolam pour traiter les crises, étaient acceptables pour étayer l'efficacité en termes d'arrêt des crises dans le délai et selon les critères de sécurité adéquats, en particulier compte tenu des difficultés respiratoires qui peuvent survenir.
- Compte tenu de la dose plus faible utilisée dans la sédation chez les patients âgés de plus de 60 ans, le comité a envisagé une réduction de la dose chez cette population également pour l'indication des crises d'épilepsie afin de réduire le risque de difficultés respiratoires.
- En outre, au vu des données disponibles sur le risque de difficultés respiratoires, qui peut augmenter après une seconde dose en raison de l'exposition plus élevée, la recommandation consistant à consulter un médecin avant l'administration d'une seconde dose a été renforcée, les groupes de patients vulnérables (jeunes enfants, patients présentant une insuffisance respiratoire et patients âgés) ne devant recevoir une seconde dose qu'en présence d'un professionnel de santé. Les principaux messages figurant dans le matériel éducatif destiné au personnel soignant/aux patients afin de réduire le risque de dépression respiratoire ont été considérés comme acceptables.
- Le comité a estimé que les bénéfices de Nasolam pour arrêter les crises convulsives aiguës prolongées chez des patients épileptiques sont supérieurs à ses risques lorsque la première dose est administrée par un parent ou un soignant, et que la seconde dose n'est administrée qu'après avoir demandé un avis médical. Toutefois, pour les groupes de patients vulnérables, la seconde dose doit être administrée en présence d'un professionnel de santé.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Nasolam et des noms associés est favorable et recommande donc d'octroyer l'/les autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments visés à l'annexe I de l'avis du CHMP, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit telles que définies à l'annexe III de l'avis du CHMP et des autres mesures de réduction des risques décrites ci-dessus.